

# Revista Paulista de Reumatologia

Volume 10  
Suplemento 1 • 2011  
ISSN 1809-4635

[www.reumatologiasp.com.br](http://www.reumatologiasp.com.br)



## Suplemento OSTEOPOROSE 2011

- 5 Editorial**  
CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 9 Epidemiologia da osteoporose no Brasil**  
MARCELO DE MEDEIROS PINHEIRO, VERA LÚCIA SZEJNFELD
- 21 Classificação e fisiopatologia da osteoporose**  
JAQUELINE BARROS LOPEZ, ROSA MARIA RODRIGUES PEREIRA
- 30 Osteoimunologia: uma breve introdução**  
JULIANA MORAES SINOHARA SOUZA, CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 35 O uso clínico da densitometria**  
SERGIO RAGI EIS, CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 42 Abordagem do risco de fratura**  
CRISTIANO A. F. ZERBINI, SERGIO RAGI EIS
- 45 Avaliação laboratorial de pacientes com osteoporose**  
PATRICIA DREYER, JOSE GILBERTO VIEIRA
- 48 Osteoporose masculina**  
CRISTIANO A. F. ZERBINI, MARIA GUADALUPE B. PIPPA
- 55 Osteoporose secundária a drogas**  
AIMÉE SANTOS PINTO, SEBASTIÃO RADOMINSKI, CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 64 Queda em idosos**  
JULIANA MORAES SINOHARA SOUZA, CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 67 Deficiência adquirida de Vitamina D**  
PATRÍCIA MUSZKAT, SERGIO SETSUO MAEDA, MARISE LAZARETTI CASTRO
- 80 Prevenção e tratamento da osteoporose**  
CRISTIANO A. F. ZERBINI, ANDREA B. VANNUCCI LOMONTE

Uma publicação trimestral da  
Sociedade Paulista de Reumatologia



# O único tratamento mensal com ampla proteção contra fraturas a partir de 6 meses.<sup>1-6</sup>



Uma vez ao mês

**Contraindicação:** ACTONEL® 150 mg está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

**Interações Medicamentosas:** A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes irá interferir na absorção de ACTONEL® 150 mg.

**ACTONEL 150 mg Uma Vez Ao Mês (risedronato sódico).** **Indicações:** tratamento da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa com aumento no risco de fraturas. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao risedronato sódico ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e insuficiência renal severa ("clearance" de creatinina < 30 mL/min), pacientes com inabilidade de sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos. **Reações Adversas:** dor de cabeça, constipação, dispepsia, náusea, dor abdominal, diarréia, gastrite, esofagite, disfagia, duodenite, úlcera esofágica, glossite, estenose esofágica, dor musculoesquelética. Em alguns pacientes, diminuições precoces, transitórias, assintomáticas e leves dos níveis de fosfato e cálcio séricos. Raramente observou-se anormalidade nos testes de função hepática. Muito raramente foram observadas desordens cutâneas e subcutâneas, como angioedema, rachaduras generalizadas, reações bolhosas, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, irite, uveíte, osteonecrose de mandíbula, reações anafiláticas. **Interações Medicamentosas:** A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes irá interferir na absorção do risedronato. Pode ser usado concomitantemente com terapia de reposição hormonal. O uso concomitante com antiácidos pode reduzir a absorção do risedronato sódico. **Posologia e Modo de Usar:** A dose recomendada nos adultos é de 1 comprimido de ACTONEL® 150 mg, por via oral, uma vez ao mês. O comprimido deve ser tomado no mesmo dia de cada mês. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso do risedronato sódico é contra-indicado em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina menor que 30 mL/min.) Não devem ser tomados dois comprimidos na mesma semana. **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** MS nº: 1.1300.0269. Farm. Resp. Antonia A. Oliveira CRF-SP nº 5854. Data de Revisão: 10/06/2009. Para maiores informações antes de sua prescrição, favor leia a bula completa do produto.

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO**

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1) Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999 Oct;282(14):1344-52. 2) Roux C, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. Curr Med Res Opin. 2004 Apr;20(4):433-9. 3) Harrington JT, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2004 Feb;74(2):129-35. 4) Bula do produto. 5) Delmas PD, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone. 2008 Jan;42(1):36-42. 6) McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb 1;344(5):333-40.

BR-RIS-10.12.05



Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5.200 - Ed. Atlanta  
São Paulo - SP - CEP 05693-000

**sanofi aventis**  
O essencial é a saúde

Revista  
**Paulista**  
de Reumatologia

**Órgão Oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia**

**Conselho Editorial**

Andrea B. V. Lomonte, Cristiano A. F. Zerbini, José Alexandre Mendonça,  
Maria José Nunes, Renata Ferreira Rosa, Sandra H. Watanabe

**Correspondência**

Rua Maestro Cardim, 354, conj. 53, CEP 01323-000, São Paulo, SP  
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: [reumatologiasp@reumatologiasp.com.br](mailto:reumatologiasp@reumatologiasp.com.br)

## **SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA**

### **DIRETORIA EXECUTIVA 2010/2011**

**Presidente:** Luiz Carlos Latorre

**Vice-Presidente:** Dawton Y. Torigoe

**Diretor Científico:** Cristiano A. F. Zerbini

**1<sup>a</sup> Secretária:** Maria Guadalupe B. Pippa

**2<sup>a</sup> Secretária:** Sandra H. Watanabe

**1<sup>a</sup> Tesoureira:** Andrea B. V. Lomonte

**2<sup>a</sup> Tesoureiro:** Silvio Figueira Antonio

**Presidente Eleito 2012/2013:** Paulo Louzada Jr.

### **Conselho Fiscal e Consultivo**

Ari Stiel Radu Halpern, Jamil Natour, José Carlos Mansur Szajubok, Manoel Barros Bértolo, Rina Dalva Neubarth Giorgi

### **Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina**

Presidente: Maurício Levy Neto; 1<sup>a</sup> Secretário: José Carlos Mansur Szajubok; 2<sup>a</sup> Secretária: Emilia Inoue Sato; Coordenador Científico: Paulo Roberto Stocco Romanelli

### **Comissão Científica**

Célio Roberto Gonçalves, Daniel Feldman Pollak, Eduardo Ferreira Borba Neto, Elaine de Azevedo, Jamil Natour, Jozélio Freire de Carvalho, Lenise Brandão Pieruccetti, Luís Eduardo Coelho Andrade, Rubens Bonfiglioli, Simone Appenzeller, Vera Lucia Szejnfeld, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

### **Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional**

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de Moraes, Wagner Ikehara

### **Comissão de Educação Médica**

Alexandre Wagner Silva de Souza, Cristiano Barbosa Campanholo, Danieli Castro Oliveira de Andrade, Rita Nely Vilar Furtado, Wagner Felipe de Souza Weidebach

### **Comissão do Interior**

Benedito do Espírito Santo Campos (Vale do Paraíba), César Emile Baaklini (Marília), Clóvis Strini Magon (São Carlos), Flávio Calil Petean (Ribeirão Preto), Jorge Eduardo Corrêa Clemente (Santos), José Eduardo Martinez (Sorocaba), Lúcia Angélica Buffulin de Faria (São José do Rio Preto), Marianna Nechar Marques (Catanduva), Oswaldo Melo da Rocha (Botucatu), Paulo de Tarso Nora Verdi (Araçatuba), Plínio José do Amaral (Campinas), Roberta de Almeida Pernambuco (Bauru)

### **Representantes da Reumatologia Pediátrica**

Claudio A. Len, Clovis Artur Almeida da Silva, Maria Odete Esteves Hilário, Paulo Roberto Stocco Romanelli

### **Site**

Daniel Brito de Araújo, Luiza Helena Coutinho Ribeiro, Marina Gonçalves Veras de Moraes, Nafice Costa Araújo

### **Endereço**

Rua Maestro Cardim, 354, conj. 53, CEP 01323-000, São Paulo, SP  
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: [reumatologiasp@reumatologiasp.com.br](mailto:reumatologiasp@reumatologiasp.com.br)  
Site: [www.reumatologiasp.com.br](http://www.reumatologiasp.com.br)

## **Et Cetera Editora de Livros e Revistas**

**Direção:** Kleber Kohn

**Coordenação:** Silvia Souza

**Jornalista:** Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

Rua Caraíbas, 176, Casa 8, Pompeia, CEP 05020-000, São Paulo, SP

Fones: (11) 3368-5095 / 3368-4545

[www.etceteraeditora.com.br](http://www.etceteraeditora.com.br)

# Suplemento OSTEOPOROSE 2011

## REALIZAÇÃO



Sociedade Paulista de Reumatologia

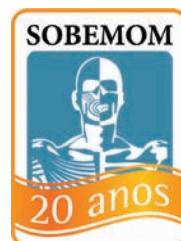


Sociedade Brasileira de Osteoporose

## APOIO E CONTRIBUIÇÃO



Sociedade Brasileira  
de Densitometria Clínica



Sociedade Brasileira para o Estudo  
do Metabolismo Ósseo e Mineral

## Editorial

A *Revista Paulista de Reumatologia* publica neste suplemento uma revisão atualizada de osteoporose. Essa doença, que acomete muitos brasileiros, com maior frequência as mulheres, tem sido objeto de várias publicações e ensaios clínicos em nosso País e no exterior. Nossa principal objetivo com este suplemento é aprimorar o conhecimento dos médicos brasileiros sobre essa doença em nossa população. Embora os autores tenham utilizado evidências reportadas em publicações internacionais de renome nessa área, várias seções valeram-se de estudos nacionais relativos à osteoporose.

A epidemiologia da osteoporose no Brasil está bem relatada na seção introdutória, assim como, na sequência, os níveis de vitamina D em nossa população e também os valores da densitometria óssea e os riscos para osteoporose em homens brasileiros. Optamos por inserir um breve texto sobre a osteoimunologia, uma área nova no âmbito do estudo do metabolismo ósseo e sua associação com o sistema imune. A importância de estudos relativos aos fatores determinantes da queda em idosos e sua prevenção também fundamentou uma breve seção. Procuramos abordar com clareza os pontos relevantes do metabolismo ósseo, vinculando, sempre que possível, a ciência básica à sua aplicação clínica.

Vários estudiosos e pesquisadores contribuíram para que pudéssemos realizar esta revisão. A esses colegas nossos profundos agradecimentos e o crédito dos comentários e observações positivas. Possíveis desacertos devem ser creditados ao editor. Boa leitura!

CRISTIANO A. F. ZERBINI  
*Editor*

# **Autores**

**AIMÉE SANTOS PINTO**

Assistente de pesquisa do Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic)

**ANDREA B. VANNUCCI LOMONTE**

Pesquisadora do Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic)

Médica assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis

Médica assistente do Núcleo de Reumatologia Avançada do Hospital Sírio-Libanês (NARe)

**CRISTIANO A. F. ZERBINI**

Diretor do Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic)

Coordenador do Núcleo de Reumatologia Avançada do Hospital Sírio-Libanês (NARe)

Médico reumatologista do Hospital Heliópolis

Livre-docente em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP)

**JAQUELINE BARROS LOPES**

Doutora em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Médica assistente da Liga de Osteoporose do Serviço de Reumatologia da FMUSP

**JOSE GILBERTO VIEIRA**

Professor afiliado na Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Médico assessor no Grupo Fleury

**JULIANA MORAES SINOHARA SOUZA**

Mestranda em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

**MARCELO DE MEDEIROS PINHEIRO**

Assistente-doutor na Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Coordenador do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas e do Setor de Densitometria Óssea da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM

**MARIA GUADALUPE B. PIPPA**

Doutora em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Médica assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis

Professora assistente da Escola de Medicina Anhembi Morumbi

**MARISE LAZARETTI CASTRO**

Livre-docente, chefe do Setor de Doenças Osteometabólicas da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

**PATRICIA DREYER**

Especialista em Endocrinologia/Metabologia.

Pós-graduanda na Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola

Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Médica colaboradora do Grupo Fleury

**PATRÍCIA MUSZKAT**

Médica endocrinologista, pós-graduanda na Disciplina de Endocrinologia da Universidade

Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

**ROSA MARIA RODRIGUES PEREIRA**

Professora associada livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
(FMUSP)

Responsável pelo Laboratório de Metabolismo Ósseo do Serviço de Reumatologia  
da FMUSP/LIM-17

Responsável pelo Ambulatório de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Reumatologia do  
Hospital das Clínicas da FMUSP

Responsável pela Liga de Osteoporose do Serviço de Reumatologia do HC-FMUSP

**SEBASTIÃO RADOMINSKI**

Professor adjunto e chefe da especialidade de Reumatologia da Universidade Federal do Paraná  
(UFPR)

Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) no biênio 2000-2002

Presidente eleito da Sociedade Brasileira de Osteoporose (Sobrao)

**SÉRGIO RAGI EIS**

Diretor e pesquisador responsável no Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose do  
Espírito Santo (Cedoes)

Diretor da International Society for Clinical Densitometry (ISCD)

Médico ortopedista

**SÉRGIO SETSUO MAEDA**

Mestre em Endocrinologia, professor da Disciplina de Bioquímica da Faculdade de Medicina da  
Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

**VERA LÚCIA SZEJNFELD**

Professora doutora adjunta da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/  
Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Coordenadora do Setor de Doenças Osteometabólicas da Disciplina de Reumatologia da  
Unifesp/EPM

# Sumário

- 5 Editorial  
CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 9 Epidemiologia da osteoporose no Brasil  
MARCELO DE MEDEIROS PINHEIRO, VERA LÚCIA SZEJNFELD
- 21 Classificação e fisiopatologia da osteoporose  
JAQUELINE BARROS LOPES, ROSA MARIA RODRIGUES PEREIRA
- 30 Osteoimunologia: uma breve introdução  
JULIANA MORAES SINOHARA SOUZA, CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 35 O uso clínico da densitometria  
SERGIO RAGI Eis, CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 42 Abordagem do risco de fratura  
CRISTIANO A. F. ZERBINI, SERGIO RAGI Eis
- 45 Avaliação laboratorial de pacientes com osteoporose  
PATRICIA DREYER, JOSE GILBERTO VIEIRA
- 48 Osteoporose masculina  
CRISTIANO A. F. ZERBINI, MARIA GUADALUPE B. PIPPA
- 55 Osteoporose secundária a drogas  
AIMÉE SANTOS PINTO, SEBASTIÃO RADOMINSKI, CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 64 Queda em idosos  
JULIANA MORAES SINOHARA SOUZA, CRISTIANO A. F. ZERBINI
- 67 Deficiência adquirida de Vitamina D  
PATRÍCIA MUSZKAT, SERGIO SETSUO MAEDA, MARISE LAZARETTI CASTRO
- 80 Prevenção e tratamento da osteoporose  
CRISTIANO A. F. ZERBINI, ANDREA B. VANNUCCI LOMONTE

# Epidemiologia da osteoporose no Brasil

Marcelo de Medeiros Pinheiro, Vera Lúcia Szejnfeld

## INTRODUÇÃO

A osteoporose, como doença sistêmica, é caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade do esqueleto e maior susceptibilidade à fratura por pequenos traumas<sup>(1)</sup>. Mais recentemente, recomenda-se a inclusão de outros determinantes esqueléticos para o maior risco de fratura, como aspectos qualitativos (geometria, resistência, remodelação, acúmulo de microdanos, mineralização), enfatizando, assim, o conceito de força óssea na definição da doença. É importante ressaltar que fatores extraesqueléticos, como quedas (energia do impacto, tipo de trauma, entre outros), também devem ser considerados na avaliação da população de risco.

Tradicionalmente, é reconhecida como doença multifatorial, na qual aproximadamente 70% dependem de fatores genéticos e 30%, de fatores ambientais. Portanto, um único fator de risco não é capaz de identificar indivíduos com ou sem fratura. Diferenças genéticas, raciais e antropométricas, bem como da composição corporal, densidade óssea, dieta, atividade física e outros hábitos de vida contribuem para explicar as divergências na prevalência de baixa densidade óssea e fratura em diversos países do mundo.

De 1994 a março de 2010, mais de 230 estudos nacionais sobre osteoporose foram desenvolvidos e publicados em revistas científicas referenciadas pelo banco de dados do PubMed, Medline, SciELO e Lilacs, dos quais cerca de 70 descreveram especificamente a situação epidemiológica no Brasil.

## INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE FRATURAS

A incidência e prevalência da osteoporose e das fraturas por fragilidade óssea aumentam com a idade e desempenham importante impacto sobre a maior taxa de morbidade e mortalidade, especialmente em idosos.

A osteoporose é tão prevalente quanto hipertensão arterial, diabetes melito e dislipidemia. Cerca de 40% das mulheres e 25% dos homens que viverem até os 80 anos de idade terão fratura de fêmur. De modo geral, acomete aproximadamente 30% das mulheres brancas e mais de 70% dos idosos.

A incidência de fraturas por fragilidade óssea varia bastante entre os países e está relacionada, principalmente, com as diferenças populacionais e a utilização de recursos públicos de saúde (**Tabela 1**). Na América Latina, os estudos mostram prevalência de fratura de quadril de 4 a 36,2 por 10 mil pessoas<sup>(2)</sup>. No entanto, até recentemente,

**Tabela 1** – Incidência anual de fratura de quadril por 10 mil habitantes, em indivíduos acima de 50 anos, no cenário internacional.

Cidade, país	Ano	Mulheres	Homens
Oslo, Noruega	1996-1997	118	44
Rochester, Estados Unidos	1988-1989	114	41
Fune, Dinamarca	1973-1975	90	30
Wessex, Inglaterra	1993-1995	82	30
Reikjavik, Islândia	1990-1992	69,7	35
Genebra, Suíça	1991	65	16
Picardy, França	1987	44	18
Hong Kong, China	1991	42,8	27
La Plata, Argentina	1988-1989	33	26
Budapeste, Hungria	1992	31,6	25
Pequim, China	1988-1992	9,6	10,7
Siena, Itália	1975-1985	3	0,7

pouco era conhecido sobre a epidemiologia da osteoporose e das fraturas por fragilidade óssea em amostragem representativa da população brasileira.

Alguns estudos regionais apontam para uma baixa a moderada incidência em indivíduos acima de 50 anos de idade (**Tabela 2**). A taxa de incidência anual de fratura de quadril na cidade de Porto Alegre (RS)<sup>(3)</sup>, Sobral (CE)<sup>(4)</sup>, Fortaleza (CE)<sup>(5)</sup>, ajustada para a idade, foi cerca de quatro vezes abaixo da relatada em populações caucasianas. No entanto, em Marília (SP), a taxa de incidência anual foi mais elevada, especialmente entre as mulheres e naquelas com mais de 70 anos<sup>(6)</sup>.

O *Brazos* (*The BRAZilian Osteoporosis Study*) foi o primeiro estudo epidemiológico realizado em amostra representativa de mulheres e homens brasileiros, com mais de 40 anos de idade, com o objetivo de estimar a prevalência e identificar os principais fatores clínicos de risco associados com fratura por baixo impacto e quedas recorrentes. Mais de 2.400 indivíduos (70% mulheres), provenientes de todas as regiões do Brasil, incluindo população urbana e rural, e de todas as classes socioeconômicas foram avaliados por meio de entrevistas quantitativas, pessoais e domiciliares, de forma aleatória<sup>(7)</sup>. Os principais resultados desse estudo populacional serão apresentados ao longo deste capítulo.

De acordo com os dados desse estudo, Pinheiro et al. demonstraram que a prevalência de fraturas por baixo impacto (úmero, fêmur, vértebra, antebrço e costelas) foi de 12,8% nos homens e de 15,1% nas mulheres<sup>(7)</sup>.

Um estudo realizado na população geral do Rio Grande do Sul encontrou prevalência de fratura de 28,3%, com predomínio nos membros superiores e pés. A prevalência de fraturas, durante toda a vida, foi de 37,5% nos homens, principalmente decorrente da prática de esportes e em atividades de lazer e de 21,3% nas mulheres, particularmente relacionada com quedas dentro de casa. É importante ressaltar que todas as fraturas foram incluídas no trabalho e não somente as de baixo impacto<sup>(8)</sup>.

O *Lavos* (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*) foi o primeiro estudo epidemiológico realizado na América Latina para avaliação de fraturas vertebrais morfométricas e os principais fatores de risco associados. Clark et al., ao avaliarem randomicamente 1.922 mulheres acima de 50 anos de idade, provenientes de cinco Estados da América Latina (Argentina, Brasil, Colômbia, México e Porto Rico), encontraram prevalência de fraturas vertebrais morfométricas (11,18; 95% CI 9,23-13,4), semelhante aos dados de Pequim, China, e algumas regiões da Europa. Além disso, não houve diferença significativa entre os Estados, mas as deformidades vertebrais aumentaram com a idade (de 6,9% aos 50-59 anos para 27,8% naquelas com mais de 80 anos,  $p<0,001$ ). No Brasil, especificamente, a população estudada apresentou média de 14,8% de fraturas vertebrais morfométricas e de 23,8% de fraturas não vertebrais (excluindo-se pés, mãos, crânio, bem como aquelas decorrentes de acidentes ou traumas), incluindo quadril (2,5%)<sup>(9)</sup>.

Lopes et al., ao estudarem 769 idosos da comunidade, verificaram prevalência semelhante de fraturas vertebrais morfométricas em mulheres (16,7%; IC95% 13,3-20,1), embora maior em homens (21,2%; IC95% 16,6-25,7)<sup>(10)</sup>.

Mais recentemente, Pinheiro et al., em grande coorte (*Sapos – São Paulo Osteoporosis Study*) envolvendo mais de 4 mil mulheres na pré e pós-menopausa da área metropolitana da cidade de São Paulo, encontraram história de fraturas por fragilidade óssea em 11,5% dessa população, com média de idade do evento aos  $65,5\pm10$  anos. Fraturas vertebrais foram referidas por 6% das mulheres e as não vertebrais por 86%, incluindo úmero, antebrço, metacarpos, metatarsos, costelas e quadril. Fratura de fêmur foi relatada por 8% e história familiar de fratura de quadril, após os 50 anos de idade, em parentes de primeiro grau foi referida por 15% das mulheres, especialmente naquelas com fratura prévia ( $p<0,001$ )<sup>(11)</sup>.

**Tabela 2** – Incidência anual de fratura de quadril por 10 mil habitantes, acima de 50 anos de idade, no Brasil.

Autor/ano	Região	Mulheres	Homens
Sisson de Castro JA, 1990-1992 <sup>(3)</sup>	Porto Alegre (RS)	20,2	10,5
Castro da Rocha FA, 1996-2000 <sup>(4)</sup>	Sobral (CE)	20,7	8,9
Silveira VAL, 2001-2002 <sup>(5)</sup>	Fortaleza (CE)	27,5	13
Komatsu R, 1994-1995 <sup>(6)</sup>	Marília (SP)	50	18,7

## PREVALÊNCIA DE BAIXA DENSIDADE ÓSSEA

Cerca de 30% a 40% das mulheres brancas na pós-menopausa apresentam osteoporose. A prevalência de osteopenia e osteoporose é bastante variável entre os estudos brasileiros, uma vez que possuem tamanho de amostra, critérios de elegibilidade e metodologias diferentes. Na maioria das vezes, esses trabalhos foram feitos em amostragens de conveniência e em populações de hospital terciário (**Tabela 3**).

O estudo *Sapos* encontrou osteoporose em 33% das mulheres, de acordo com os achados da densitometria óssea<sup>(11)</sup>. O estudo epidemiológico nacional – *Brazos* – mostrou que 6% da população geral adulta sabiam ter o diagnóstico de osteoporose. Porém, essa baixa prevalência não deve refletir a realidade, visto que a densitometria óssea não foi realizada. Além disso, houve elevada taxa de fraturas por baixo impacto. Assim, se utilizarmos a definição de osteoporose pela Organização Mundial de Saúde, na qual o diagnóstico de osteoporose estabelecida pode ser feito na presença de fratura por baixo impacto, teríamos, pelo menos, 12,8% de osteoporose em homens e 15,1%, em mulheres<sup>(7)</sup>.

Na amostra brasileira do estudo epidemiológico *Lavos*<sup>(9)</sup>, com pacientes recrutadas na região metropolitana de Vitória e Vila Velha (ES), por meio de planejamento amostral aleatorizado, foram identificadas 33,6% de mulheres com osteoporose e outros 33,8% com osteopenia, de acordo com os critérios densitométricos propostos pela Organização Mundial de Saúde, em 1994<sup>(15)</sup>.

Martini et al., ao analisarem os dados do Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, do Ministério da Saúde), descreveram a prevalência de osteoporose referida por 54.369 indivíduos adultos, de ambos os sexos, avalia-

dos em todas as capitais e Distrito Federal, bem como os principais fatores de risco e proteção associados. Em 2006, a frequência de osteoporose referida foi de 4,4%, predominantemente nas mulheres (7% vs 1,3%). O relato de osteoporose aumentou显著mente com a idade (de 5,2% entre 45 e 54 anos para 32,7% nas mulheres acima de 65 anos)<sup>(16)</sup>. É importante salientar que os dados apresentados são aproximações de prevalência, pois foram baseados, apenas, no diagnóstico médico de osteoporose referido pelos indivíduos, representando muito mais o acesso aos serviços de saúde que a prevalência real da enfermidade.

## FATORES DE RISCO

A identificação precoce dos fatores de risco é a principal meta na introdução de estratégias efetivas de prevenção da osteoporose e permite melhor compreensão da fisiopatologia da enfermidade. De acordo com a instituição de medidas preventivas, os fatores de risco podem ser subdivididos em modificáveis e não modificáveis (**Tabela 4**).

Além disso, os fatores clínicos de risco também podem ser utilizados para melhorar a capacidade de prever o risco de fratura em indivíduos que já tenham a densitometria óssea ou na identificação de pacientes com elevado risco. Esses dois últimos aspectos têm sido utilizados para avaliar o risco absoluto de fratura.

Recentemente, Kanis et al. divulgaram um instrumento (FRAX™) que aglutina os principais fatores clínicos de risco – idade, gênero, IMC, fratura prévia, história familiar de fratura de fêmur, corticoterapia prolongada, tabagismo atual, ingestão de mais de três porções de bebidas alcoólicas por dia, osteoporose secundária e artrite

**Tabela 3** – Prevalência de baixa densidade óssea, de acordo com estudos brasileiros.

População	Osteopenia	Osteoporose	Autor
Pré-menopausa	22%	6%	Pinheiro et al. <sup>(11)</sup>
Pós-Menopausa	38% a 56,6%	14,7% a 43,4%	Lanzilotti et al. <sup>(12)</sup>
	30%	33%	Pinheiro et al. <sup>(11)</sup>
	33,6%	33,8%	Ragi-Eis et al. <sup>(9)</sup>
Homens	44,6%	15,4%	Zerbini et al. <sup>(13)</sup>
Idosos			
Homens	33,3% a 57,4%	6,4% a 16,1%	Rodrigues-Camargo et al. <sup>(14)</sup>
Mulheres	36,6% a 56,5%	22,2% a 33,2%	

reumatoide – aos valores da densidade óssea do colo do fêmur. Dessa forma, calcula-se, facilmente, o risco absoluto e individual de fratura em dez anos (quadril e outras maiores). O desenvolvimento dos modelos para fratura foi baseado em meta-análises e revisões recentemente publicadas, bem como em dados do centro de doenças osteometabólicas da Universidade de Sheffield, Inglaterra, em colaboração com a OMS. Até o momento, as populações que podem usá-lo são China, Reino Unido, Itália, França, Espanha, Turquia, Bélgica, Áustria, Japão, Suécia, Alemanha, Finlândia, Hong Kong, Argentina, Suíça, Líbano, Nova Zelândia e Estados Unidos (caucasianos, pretos, hispânicos, asiáticos)<sup>(17)</sup>. No Brasil, ainda, não estamos autorizados a utilizar essa ferramenta, uma vez que não dispomos de banco de dados prospectivos de referência<sup>(18)</sup>.

#### IDADE

A idade é o principal fator de risco associado com baixa densidade óssea e fratura por osteoporose. No entanto, é interessante ressaltar que a idade avançada não significa apenas redução da massa óssea, mas também diminuição da qualidade óssea e função neuromuscular, bem como maior risco de quedas<sup>(19)</sup>.

#### PESO

Tradicionalmente, indivíduos com baixo peso possuem menor massa óssea e maior risco de fratura. No entanto,

a taxa de fratura também pode estar aumentada em pessoas com sobre peso, embora tenham, em geral, maior densidade óssea que eutróficos, especialmente em sítios esqueléticos que suportam peso. Além disso, a perda de peso tem sido relacionada à perda óssea e fratura femoral, por mecanismos não totalmente esclarecidos, mas que deve estar relacionada com maior dano da arquitetura trabecular<sup>(19)</sup>.

Em nosso meio, idade e peso foram os fatores clínicos de risco mais associados com osteoporose de fêmur em mulheres na pós-menopausa. O OsteoRisk baseia-se na idade e peso ( $\text{Idade}_{\text{[anos]}} - \text{Peso}_{\text{[kg]}} \times 0,2$ ) e possui bom desempenho (sensibilidade = 92%; especificidade = 45%). Com esse instrumento é possível identificar três populações de risco (**Tabela 5**)<sup>(20)</sup>.

#### FRATURA PRÉVIA

É um forte indicador de risco para novas fraturas, aumentando seu risco em três vezes. Em geral, qualquer fratura por baixo impacto aumenta a chance de fratura vertebral e não vertebral, incluindo quadril, independente da densidade óssea. É considerada um dos mais relevantes indicativos clínicos de qualidade óssea comprometida<sup>(19)</sup>.

#### ASPECTOS GENÉTICOS

Desempenham importante influência sobre a aquisição do pico de massa óssea e perda óssea relacionada à idade,

**Tabela 4** – Fatores clínicos de risco associados com baixa densidade óssea e fratura por baixo impacto.

Não modificáveis	Modificáveis
Idade avançada	Baixo peso
Raça branca	Corticoterapia prolongada (*)
Raça oriental	Tabagismo atual
Fratura prévia	Sedentarismo
História familiar de fratura	Consumo excessivo de bebidas alcoólicas e café
História familiar de osteoporose	Baixa ingestão de cálcio
Menor tempo de menarca ou hipoeestrogenismo crônico	Fatores relacionados a quedas

(\*) Dose maior que 5 mg/dia de prednisona ou equivalente por mais de três meses.

**Tabela 5** – Classificação de risco de osteoporose, de acordo com os achados do OsteoRisk.

OsteoRisk	População de risco	Osteoporose do fêmur
< -2	Alto risco	65,6%
> -2 e ≤ 1	Moderado risco	26,7%
> 1	Baixo risco	8%

bem como na determinação das propriedades estruturais e geométricas do osso. No entanto, a associação do polimorfismo gênico e densidade óssea ou fraturas por osteoporose é bastante controversa e varia em diferentes estudos e, provavelmente, reflete as diferenças raciais entre as populações estudadas.

Alguns estudos nacionais avaliaram o polimorfismo gênico do colágeno tipo 1 α1 (COL1A1)<sup>(21)</sup>, receptor da vitamina D (VDR)<sup>(22-25)</sup> e do estrogênio (ER<sub>A</sub>)<sup>(26)</sup>, mas não conseguiram demonstrar associação significativa com a densidade óssea ou fratura.

Cerca de 70% a 80% da variação da densidade óssea podem ser atribuídos à hereditariedade. A história materna ou paterna de fratura por baixo impacto após os 50 anos de idade, em especial de quadril, apresenta evidências consistentes e deve ser considerada na avaliação de indivíduos de maior risco. Atualmente, também é um fator de risco de relevância utilizado para decisão terapêutica. Embora menos evidente, a história familiar de osteoporose também deve ser ponderada em casos selecionados<sup>(19)</sup>.

#### MENOPAUSA/HIPOESTROGENISMO CRÔNICO

Aumenta a perda óssea, principalmente de osso trabecular, e a taxa de fraturas. A perda óssea acelerada (2% a 4% por ano, em média) ocorre nos cinco primeiros anos após a menopausa. Em mulheres com maior tempo de menopausa, a perda óssea é maior no fêmur (-0,62%/ano)<sup>(27)</sup>. A terapia hormonal preserva a densidade óssea e reduz, em pelo menos 50%, o risco de fratura vertebral e não vertebral. No entanto, é importante ressaltar que após a suspensão da hormonioterapia pode ocorrer rápida perda óssea e maior risco de fratura, semelhante ao que acontece nos primeiros cinco a dez anos da menopausa<sup>(28-29)</sup>.

No Brasil, Szejnfeld et al. não observaram declínio da massa óssea da coluna lombar ou fêmur proximal, com a idade, em mulheres saudáveis na pré-menopausa sem irregularidade menstrual<sup>(30)</sup>. Da mesma forma, a histerectomia, com conservação ovariana bilateral, realizada no menárgue, não parece ocasionar redução adicional da massa óssea<sup>(31)</sup>, bem como a laqueadura tubária<sup>(32)</sup>.

O uso regular de contraceptivos orais por mulheres jovens está associado com maior densidade óssea do antebraço. Em contrapartida, para métodos injetáveis ou implantes, a densidade óssea foi significativamente menor que em não usuárias<sup>(33-34)</sup>.

#### DIETA

O papel da ingestão deficiente de cálcio na etiopatogenia da osteoporose ainda não está bem estabelecido e é bastante controverso. No entanto, a correção da deficiência da ingestão de cálcio e vitamina D deve ser a primeira etapa em qualquer estratégia terapêutica ou de prevenção da doença, uma vez que é uma medida útil, segura, com boa tolerabilidade e de baixo custo. Atualmente, sabe-se que não apenas o cálcio, mas outros nutrientes também estão relacionados com a saúde óssea, em especial proteínas, fósforo, magnésio e vitaminas D, K e A.

Há pouco mais de uma década foram definidas as quantidades mínima e a ideal para o consumo diário desse elemento, com base no gênero, idade e momentos de maior necessidade ao longo da vida, como adolescência, lactação e climatério (**Tabela 6**). Homens idosos e mulheres com longo tempo de menopausa necessitam de maior ingestão de cálcio dietético, devido à piora da absorção intestinal e à diminuição da conservação renal do cálcio<sup>(35)</sup>.

**Tabela 6** – Recomendações da ingestão dietética diária de cálcio, de acordo com a faixa etária.

Idade	Cálcio (mg)
1-6 meses	210
7-12 meses	270
1-3 anos	500
4-8 anos	800
9-18 anos	1300
18-50	1000
51-70	1200
> 70	1200-1500

Fonte: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes – AI (Adequate Intake), 1997.

No Brasil, diversos estudos apontam para o baixo consumo de cálcio em diferentes fases do desenvolvimento, especialmente durante a infância e adolescência, senilidade, gravidez e lactação, aumentando assim a chance de desenvolver osteoporose e fraturas. Aproximadamente 8% a 10% da variabilidade da densidade óssea vertebral podem ser atribuídos aos fatores nutricionais, embora nenhum nutriente, isoladamente, seja de particular importância para predizer a massa óssea. É importante ressaltar que já existe validação para a avaliação da ingestão dietética de cálcio em nosso meio<sup>(36)</sup>.

A média de ingestão diária de cálcio por adolescentes em São Paulo varia de 600 a 800 mg, aproximadamente, sem diferença significativa entre os gêneros e a idade. Mais de 90% dos adolescentes possuem ingestão de cálcio abaixo da recomendada (1.300 mg/dia)<sup>(37-40)</sup>. Na fase do climatério e em mulheres com longo tempo após a menopausa, o consumo médio diário de cálcio não é diferente (600-700 mg)<sup>(41-42)</sup>. Em homens com idade acima de 50 anos, a ingestão de cálcio também está, pelo menos, 50% abaixo da recomendada<sup>(43)</sup>.

O Brazos também avaliou o consumo dietético da população brasileira adulta e verificou que, de acordo com as recomendações diárias para cálcio (1.200 mg), vitamina D (10 µg), magnésio (350 mg para homens e 265 mg para mulheres), vitamina K (120 mg para homens e 90 mg para mulheres) e vitamina A (625 µg RAE para homens e 500 µg RAE para mulheres) (DRIs, 1997-2001), a ingestão média da população estava em níveis inferiores aos recomendados (**Tabela 7**). Em relação à proteína

total (56 g/d para homens e 46 g/d para mulheres) e fósforo (780 mg/d para homens e 580 mg/d para mulheres), verificou-se consumo próximo aos valores recomendados. O consumo diário de cálcio e vitamina D, de acordo com a região do País, está ilustrado na **Figura 1**<sup>(44)</sup>.

**Tabela 7** – Ingestão diária de nutrientes relacionados à saúde óssea, de acordo com o gênero.

Ingestão diária	Homens (N = 693)	Mulheres (N = 1651)
Energia (kcal)	1.591	1.203 <sup>(*)</sup>
Proteína (g)	64	60 <sup>(*)</sup>
Cálcio (mg)	403	422 <sup>(*)</sup>
Fósforo (mg)	770	772
Magnésio (mg)	208	197 <sup>(*)</sup>
Vitamina D (µg)	2,1	2,4 <sup>(*)</sup>
Vitamina K (µg)	72	68
Vitamina A (µg RAE)	369	411

RAE = Retinol Activity Equivalents, <sup>(\*)</sup> p < 0,05, (Teste t de Student).

**Figura 1** – Consumo diário de cálcio e vitamina D por regiões do País.



Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Risk factors for recurrent falls among Brazilian women and men – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Cad Saúde Pública. 2010;26(1):89-96.

Em geral, acredita-se que países ensolarados e de menor latitude não apresentem deficiência de vitamina D. No entanto, recentemente, diversos trabalhos têm apontado para uma verdadeira "epidemia" de hipovitaminose D em todos os continentes, gêneros, faixas etárias e classes socioeconômicas. Em idosos não institucionalizados da cidade de São Paulo, também foi observada hipovitaminose D, principalmente no outono e no inverno. A deficiência de vitamina D ocorreu em 15,4% dos pacientes, insuficiência em 41,9% e hiperparatireoidismo secundário em 55%<sup>(45)</sup>. Achados semelhantes foram encontrados por Genaro et al. ao avaliarem 45 mulheres na pós-menopausa com osteoporose<sup>(42)</sup>.

Teoricamente, a suplementação de cálcio e vitamina D poderia minimizar os efeitos negativos sobre a saúde óssea, da baixa ingestão diária desses micronutrientes e a elevada taxa de inadequação da vitamina D observada na população brasileira. No entanto, Pignotti et al., por meio de ensaio clínico controlado e randômico, envolvendo 64 mulheres na pós-menopausa com osteoporose, não conseguiram demonstrar benefício relevante da suplementação diária de 1.200 mg de carbonato de cálcio e 400 UI de colecalciferol sobre a concentração plasmática da vitamina D, após três meses de seguimento<sup>(46)</sup>.

## ATIVIDADE FÍSICA

Embora controversos, os exercícios físicos são de fundamental importância para a prevenção e tratamento da perda óssea. As primeiras observações do papel benéfico da atividade física sobre a massa óssea surgiram a partir de relatos, em estudos transversais, de maior densidade óssea em atletas que em sedentários, bem como do papel deletério da imobilização prolongada.

Exercícios regulares com impacto, incluindo musculação, e com adequada intensidade e duração são os mais recomendados para indivíduos de risco. Em contrapartida, exercícios sem impacto, como os realizados na água e em bicicleta, são de menor importância para estimular a formação óssea.

No entanto, a maioria das evidências aponta para um efeito apenas adjacente à terapêutica farmacológica. Em geral, os exercícios influenciam positivamente o equilíbrio, mobilidade, coordenação, resistência muscular, reduzindo assim o número e a gravidade das quedas. Além disso, podem minimizar a perda óssea relacionada com o envelhecimento e atenuar a deterioração da microarqui-

tura, por meio do efeito piezoelétrico e incremento da resistência muscular. Reduz, ainda, o risco de sarcopenia e incapacidade física. É importante ressaltar que a adesão aos programas deve ser considerada, uma vez que pode ocorrer perda dos benefícios do exercício se for descontinuado<sup>(19)</sup>.

## TABAGISMO

O ácido nicotínico atua diretamente sobre os osteoblastos, reduz a formação óssea e se associa com maior taxa de fraturas, em especial o hábito atual. Além disso, reduz o nível sérico de estrogênios pelo comprometimento do metabolismo hepático<sup>(19)</sup>.

## INGESTÃO DE ÁLCOOL

Pode ter efeito tóxico direto sobre os osteoblastos e aumenta o risco de quedas. Ademais, aumenta diretamente a secreção de cortisol pela suprarrenal, bem como do PTH pelas glândulas paratireoides. Observa-se, ainda, maior perda renal e menor absorção intestinal de cálcio em usuários crônicos de bebidas alcoólicas, e relatos de casos de hipogonadismo precoce em homens<sup>(19)</sup>.

## CAFÉ

A cafeína é rica em xantinas, que aumentam a perda renal e reduzem a absorção intestinal de cálcio.

## DOENÇAS ASSOCIADAS E MEDICAÇÕES CONCOMITANTES

Diversas doenças estão associadas com baixa densidade óssea e maior risco de fratura, entre as quais, endocrinológicas (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo), reumatológicas (artrite reumatoide, espondiloartropatias), hematológicas (mieloma múltiplo), gastroenterológicas (doença celíaca, doença inflamatória intestinal, cirurgias bariátricas, gastrectomia), renais (litíase renal, insuficiência renal crônica, hipercalciúria idiopática), pulmonares (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica), psiquiátricas (anorexia nervosa, bulimia, depressão). As principais medicações relacionadas com baixa massa óssea são glicocorticosteroides, heparina e heparinoides, agonistas GnRH, lítio, entre outras.

De acordo com dados de estudos realizados na população geral brasileira, os fatores de risco mais importantes para fratura são raça parda e branca, pior nível socioeconômico, história prévia de osteoporose e quedas<sup>(8)</sup>. O Brazos demonstrou que os principais fatores clínicos de

risco para fratura por baixo impacto, em mulheres, são idade avançada, história familiar de fratura de fêmur, menopausa precoce, sedentarismo, pior qualidade de vida, maior consumo de fósforo, diabetes melito, uso atual de benzodiazepínicos e quedas recorrentes no último ano; em homens, são pior qualidade de vida, tabagismo atual, diabetes melito e sedentarismo<sup>(7)</sup>.

## QUEDAS

Com o envelhecimento da população, as quedas têm apresentado relevante impacto na saúde pública. Em geral, cerca de 30% dos idosos caem todo ano e quase metade deles tem eventos recorrentes. No entanto, a incidência de quedas é bastante variada e depende de vários aspectos da população estudada, como gênero, faixa etária, fatores genéticos, hábitos de vida, antecedentes pessoais. O impacto individual de cada um desses aspectos ainda não está totalmente esclarecido, mas podem ser cumulativos e aumentar o risco de consequências graves e trágicas na vida do idoso, em especial trauma crânioencefálico, hospitalização, institucionalização, fraturas e morte<sup>(19)</sup>.

As quedas estão associadas com fratura vertebrais e não vertebrais, especialmente quadril, independente da densidade óssea. A combinação de fatores de risco,

densidade óssea e quedas desempenha relevante papel na determinação do risco individual de fratura em cada paciente, e aumenta a sensibilidade e especificidade dos instrumentos de identificação de indivíduos com fratura em estudos populacionais. Atualmente, estratégias para prevenção de fraturas por fragilidade óssea devem contemplar todos esses aspectos<sup>(47)</sup>.

Os principais fatores de risco associados com quedas recorrentes estão enumerados no **Quadro 1**. Os principais fatores clínicos de risco associados com quedas em estudos brasileiros são demência<sup>(48)</sup>, *delirium*<sup>(49)</sup>, uso atual de bloqueadores de canal de cálcio, benzodiazepínicos<sup>(50, 51)</sup>, ambiente físico dentro de casa<sup>(52)</sup>, idade avançada, consumo regular de bebidas alcoólicas, pior qualidade de vida, fratura prévia, diabetes melito, menor consumo dietético de vitamina D e sedentarismo<sup>(53)</sup>.

Em idosos, a prevalência de quedas recorrentes no último ano pode variar de 10% a 40%. A prevalência de quedas, de acordo com estudos brasileiros, pode ser visualizada na **Tabela 8**.

A prevalência de quedas de acordo com a região do País está ilustrada na **Figura 2**. Em geral, indivíduos da Região Sul apresentavam menos quedas recorrentes que os das outras regiões. Homens provenientes de regiões rurais sofriam significativamente mais quedas recorrentes

**Quadro 1** – Principais fatores de risco associados com quedas.

Sexo feminino	Fraqueza muscular	Deterioração cognitiva
Idade avançada	Uso de medicações psicotrópicas	Perigos dentro de casa
Baixo peso	Redução da velocidade da marcha	Ingestão de bebidas alcoólicas
Quedas anteriores	Sedentarismo	Doenças associadas (osteoarticulares, neuromusculares, depressão, incontinência urinária, diabetes melito)
Fratura prévia	Medo de cair	Pior qualidade de vida

**Tabela 8** – Prevalência de quedas em estudos brasileiros.

Autor/ano	Cidade	Quedas nos últimos 12 meses	Quedas recorrentes no último ano
Chaimowicz F, et al., 2000 <sup>(50)</sup>	Belo Horizonte (MG)	17%	—
Perracini MR, et al., 2002 <sup>(54)</sup>	São Paulo (SP)	29%	12%
Schwartz AV, et al., 1999 <sup>(55)</sup>	São Paulo (SP)	29%	12,2%
Rozenfeld S, et al., 2003 <sup>(56)</sup>	Rio de Janeiro (RJ)	37%	14%
Pinheiro MM, et al., 2008 <sup>(53)</sup>	Brasil		
	Homens	27,1%	15,5%
	Mulheres	32,8%	25,6%

que os de regiões metropolitanas (16,3% e 13,1%, respectivamente). No entanto, esse achado não foi observado nas mulheres (24,5% e 25,5%, respectivamente)<sup>(53)</sup>.

No Brazos, a única enfermidade que se associou com maior risco de quedas e fraturas, em homens e mulheres, foi o diabetes melito<sup>(7,53)</sup>. Diversos mecanismos são apontados como responsáveis por esse achado, como neuropatia periférica, piora da função renal, controle glicêmico inadequado, hipoglicemia, fraqueza muscular relacionada ao diabetes, acuidade visual e auditiva deteriorada e modificação da distribuição da composição corporal.

## MORTALIDADE

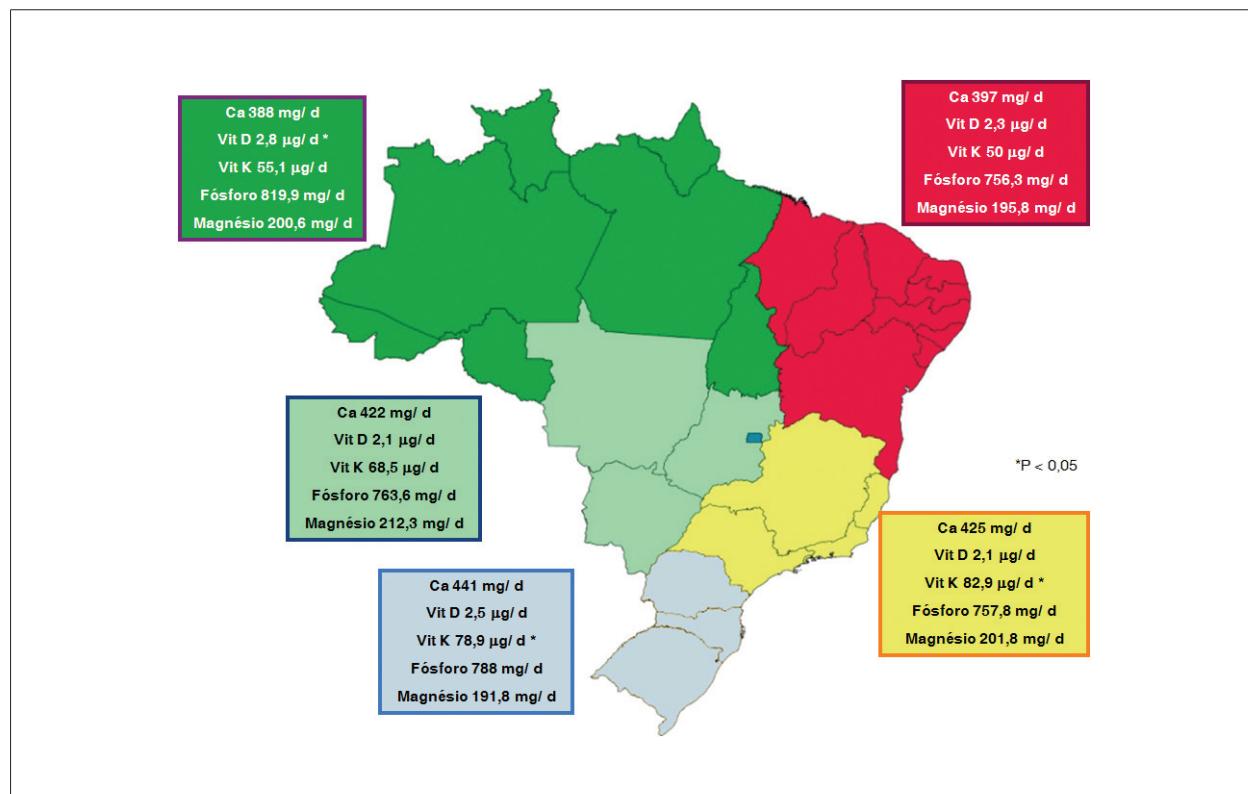
Sabe-se que 15% a 30% dos pacientes com fratura de fêmur morrem durante o primeiro ano após o evento, geralmente por complicações decorrentes da fratura – infecção, trombose venosa e úlceras de pressão – ou de doenças associadas, especialmente cardiovasculares. Além disso, possuem maior risco de tornarem-se dependentes ou institucionalizados após a fratura<sup>(47)</sup>. Recentemente, um estudo de coorte prospectivo com cinco anos

de seguimento demonstrou clara associação entre baixa massa óssea e maior mortalidade geral e cardiovascular em mulheres idosas, independentemente da idade, sugerindo alguma similaridade entre calcificação vascular e aterosclerose com osteogênese e osteoporose<sup>(57)</sup>.

No primeiro ano após a fratura de quadril, a taxa de mortalidade geral, observada em estudo realizado no Rio de Janeiro, foi de 21,5%. A maioria das mortes (55,1%) ocorreu após a alta hospitalar, especialmente por eventos cardiovasculares e infecções<sup>(58-59)</sup>. Recentemente, Fortes et al. mostraram que a taxa de mortalidade, após seis meses de seguimento da fratura de quadril, foi de 23,2% em 56 idosos. Mostraram também que somente 30% dos pacientes retornam a suas atividades prévias e 11,6% tornam-se completamente dependentes<sup>(60)</sup>.

Em idosos, os principais fatores relacionados com o maior risco de morte e piora da capacidade funcional, após a fratura de quadril, estão associados ao gênero masculino, idade avançada e pior capacidade funcional antes do evento, bem como maior número de doenças concomitantes, sarcopenia e fenótipo frágil<sup>(61)</sup>.

**Figura 2** – Prevalência de quedas por regiões do País.



Pinheiro MM, Jacques NO, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in Brazilian men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Nutrition J. 2009;8:6.

## QUALIDADE DE VIDA

A osteoporose desempenha importante papel deletério sobre a qualidade de vida dos pacientes, principalmente após a fratura por fragilidade óssea. No entanto, o estudo de Cantarelli et al. não conseguiu demonstrar a deterioração da qualidade de vida, avaliada pelo OPAQ (*Osteoporosis Assessment Questionnaire*), em mulheres idosas com osteoporose e/ou fratura por baixo impacto. Não foi demonstrada correlação entre os componentes do questionário, número de fraturas e densidade óssea<sup>(62)</sup>.

Lemos et al. encontraram correlação significativa entre os questionários genéricos (SF-36, *The Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey*) e específicos (OPAQ) para avaliação da qualidade de vida em pacientes com osteoporose, especialmente com os domínios dor, aspectos sociais e saúde mental<sup>(63)</sup>.

## ANÁLISE DE CUSTOS

Os custos relacionados à osteoporose variam amplamente entre os diferentes países, não apenas devido a diferentes incidências da doença, mas também resultante da ênfase dada à prevenção, hospitalização e tratamento. Por exemplo, no Canadá, em 2000, o custo anual da osteoporose foi estimado em torno de 250 milhões de dólares. No mesmo período, o custo nos Estados Unidos foi cerca de 20 bilhões de dólares. No Reino Unido, verificou-se que o número de dias de internação hospitalar devido à fratura de quadril é maior que o número de dias destinado ao infarto agudo do miocárdio, diabetes melito e asma brônquica. No Brasil, esses valores também são bastante diferentes<sup>(7, 19, 47)</sup>.

Em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, a utilização de recursos e custos anuais para o tratamento da osteoporose foi de 775 dólares por paciente e os custos relacionados ao tratamento medicamentoso representaram 9% da renda familiar mensal<sup>(64)</sup>.

Os custos diretos com a hospitalização relacionada à fratura de quadril por osteoporose, em indivíduos com mais de 50 anos de idade e atendidos em hospital privado, foi de 12 mil dólares, principalmente relacionados ao

instrumental médico (61%). O impacto econômico anual dessas fraturas, para as empresas de planos de saúde, foi estimado em 6 milhões de dólares, aproximadamente<sup>(65)</sup>. No cenário da América Latina, incluindo São Paulo, os custos diretos da fratura de quadril variam de 4.500 a 6 mil dólares<sup>(2)</sup>.

## CONCLUSÃO

Conhecer a prevalência e os fatores de risco específicos de uma população representa importante estratégia para a instituição de medidas educativas e de promoção de saúde. No Brasil, os principais fatores clínicos de risco associados com fratura por osteoporose não eram conhecidos e, em geral, eram extrapolados de estudos europeus e norte-americanos.

Entretanto, com os estudos apresentados, em especial os dados relativos aos fatores de risco de fraturas, a avaliação e a tomada de decisão individualizada serão beneficiadas na prática médica.

Embora diversos tratamentos estejam disponíveis para a prevenção e tratamento da osteoporose com redução eficiente de fraturas vertebrais (50% a 65%) e não vertebrais (25% a 40%), sabe-se que a maioria da população brasileira não tem acesso ao diagnóstico precoce nem à adequada terapêutica da enfermidade<sup>(47, 60)</sup>. Dessa forma, medidas práticas para minimizar o risco de fraturas podem ser facilmente implementadas por meio de equipe multidisciplinar e envolvendo médicos, educadores físicos, nutricionistas, fisioterapeutas e psicólogos.

Além disso, diante da elevada prevalência e associação com mortalidade e incapacidade, a osteoporose e sua principal consequência, a fratura por fragilidade óssea, deveriam ser consideradas problemas de saúde pública em nosso país. Políticas de saúde pública deveriam considerar os resultados desses estudos nacionais para estabelecer medidas de prevenção e estratégias de tratamento precoce da enfermidade, assim como para a utilização e alocação de recursos financeiros e, assim, minimizar custos diretos e indiretos relacionados com as fraturas por fragilidade óssea.

## REFERÊNCIAS

- Osteoporosis 1995: basic diagnosis and therapeutic elements for a National Consensus Proposal. São Paulo Med. J. 1995;113(4,supl):1-64.
- Morales-Torres J, Gutierrez-Urena S. Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology. The burden of osteoporosis in Latin America. Osteoporos. Int. 2004;15(8):625-32.

3. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos. Int.* 1999;9(3):242-53.
4. Castro da Rocha FA, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. *Osteoporos. Int.* 2003;14(6):496-9.
5. Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, et al. Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil. *Cad. Saúde Pública.* 2005;21(3):907-12.
6. Komatsu RS, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marilia, Brazil. *J. Nutr. Health Aging.* 2004; 8(5):362-7.
7. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical Risk Factors for Osteoporotic Fractures in Brazilian Women and Men: The BRAZilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos. Int.* 2009;20(3):399-408.
8. Siqueira FV, Facchini LA, Hallal PC. The burden of fractures in Brazil: a population-based study. *Bone.* 2005;37(2):261-6.
9. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos. Int.* 2009;20(2):275-82.
10. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian community-dwelling elderly. *Osteoporos. Int.* 2010 [In press].
11. Pinheiro MM, Reis Neto ET, Yang JHK, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women: The São Paulo Osteoporosis Study (SAPOS). *Rev. Saúde Pública.* 2010 [In press].
12. Lanzillotti HS, Lanzillotti RS, Trotte AP, et al. Osteoporosis in postmenopausal women, dietary calcium and other risk factors. *Rev. Nutr.* 2003;16(2):181-93.
13. Zerbini CA, Latorre MR, Jaime PC, et al. Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000;33(12):1429-35.
14. Camargo MB, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of São Paulo, Brazil. *Osteoporos. Int.* 2005;16(11):1451-60.
15. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos. Int.* 1994;4(6):368-81.
16. Martini LA, Moura EC, Santos LC, Malta DC, Pinheiro MM. Prevalência de diagnóstico autorreferido de osteoporose, Brasil, 2006. *Rev. Saúde Pública.* 2009;43(Supl 2):107-116.
17. Kanis JA. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/reference.htm>.
18. Pinheiro MM, Camargos BM, Borba VZC, Lazaretti-Castro M. FRAXTM: Construindo uma ideia para o Brasil. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009;53(6):783-90.
19. Pinheiro MM, Ragi-Eis S. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2010 (In press).
20. Sen SS, Rives VP, Messina OD, et al. A risk assessment tool (OsteoRisk) for identifying Latin American women with osteoporosis. *J. Gen. Intern. Med.* 2005;20(3):245-50.
21. Barros ER, Kasamatsu TS, Ramalho AC, et al. Bone mineral density in young women of the city of São Paulo, Brazil: correlation with both collagen type I alpha 1 gene polymorphism and clinical aspects. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2002; 35(8):885-93.
22. Lazaretti-Castro M, Duarte-de-Oliveira MA, Russo EM, Vieira JG. Vitamin D receptor alleles and bone mineral density in a normal premenopausal Brazilian female population. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1997;30(8):929-32.
23. Hauache OM, Lazaretti-Castro M, Andreoni S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: correlation with bone mineral density in a Brazilian population with insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos. Int.* 1998;8(3):204-10.
24. Ramalho AC, Lazaretti-Castro M, Hauache O, et al. Fractures of the proximal femur: correlation with vitamin D receptor gene polymorphism. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1998; 31(7):921-7.
25. Heilberg IP, Teixeira SH, Martini LA, Boim MA. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in hypercalciuric calcium-stone-forming patients. *Nephron* 2002;90(1):51-7.
26. Heilberg IP, Hernandez E, Alonzo E, et al. Estrogen receptor (ER) gene polymorphism may predict the bone mineral density response to raloxifene in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Ren. Fail.* 2005;27(2):155-6.
27. Szejnfeld VL, Atra E, Baracat EC, et al. Bone density in white Brazilian women: rapid loss at the time around the menopause. *Calcif. Tissue Int.* 1995;56(3):186-91.
28. Szejnfeld VL, Souen JS, Baracat EC, et al. Do estrogens improve bone mass in osteoporotic women over ten years of menopause. *Sao Paulo Med. J.* 1994;112(1):517-21.
29. Filho AS, Soares Junior JM, Arkader J, et al. Attitudes and practices about postmenopausal hormone therapy among female gynecologists in Brazil. *Maturitas* 2005;51(2):146-53.
30. Szejnfeld VL, Salomao CE, Baracat EC, et al. Age and loss of bone density in pre-menopausal women. *Rev. Paul. Med.* 1993;111(1):289-93.
31. Hobeika JD, Neto AM, Paiva LH, et al. Pre-menopausal simple hysterectomy and post-menopausal female bone mineral density. *Cad. Saúde Pública.* 2002;18(6):1705-12.
32. Zabaglia SFC, Costa-Paiva LHS, Pinto-Neto AM. Is tubal ligation a risk factor for a reduction of bone mineral density in postmenopausal women? *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2001; 23(10):621-6.
33. Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, et al. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95(5):736-44.
34. Bahamondes L, Perrotti M, Castro S, et al. Forearm bone density in users of Depo-Provera as a contraceptive method. *Fertil. Steril.* 1999;71(5):849-52

- 35.** Pereira GAP, Genaro PS, Pinheiro MM, Szeinfeld VL, Martini LA. Cálcio dietético: estratégias para otimizar o consumo. *Rev. Bras. Reumatol.* 2009;49(2):164-71.
- 36.** Pereira GA, Genaro PS, Santos LC, et al. Validation of a food frequency questionnaire for women with osteoporosis. *J. Nutr. Health Aging.* 2009;13(5):403-7.
- 37.** Dos Santos LC, Martini LA, Cintra I de P, Fisberg M. Relationship between calcium intake and body mass index in adolescents. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2005;55(4):345-9.
- 38.** Lerner BR, Lei DLM, Chaves SP, et al. Consumption of calcium by adolescents from public schools em Osasco, São Paulo, Brazil. *Rev. Nutr.* 2000;13(1):57-63.
- 39.** Silva CC, Goldberg TB, Teixeira AS, Dalmas JC. Bone mineralization among male adolescents: critical years for bone mass gain. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2004;80(6):461-7.
- 40.** Juzwiak CR, Amâncio OM, Vitalle MS, Pinheiro MM, Szeinfeld VL. Body composition and nutritional profile of male adolescent tennis players. *J. Sports Sci.* 2008;26(11):1209-11.
- 41.** Montilla RNG, Marucci MFN, Aldrighi JM. Nutritional status and food intake assessment of climacteric women. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2003;49(1):91-5.
- 42.** De Souza Genaro P, De Paiva Pereira GA, De Medeiros Pinheiro, Szeinfeld VL, Araújo Martini L. Relationship between nutrient intake and vitamin D status in osteoporotic women. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2007;77(6):376-81.
- 43.** Jaime PC, Latorre M do R, Florindo AA, et al. Dietary intake of Brazilian black and white men and its relationship to the bone mineral density of the femoral neck. *São Paulo Med. J.* 2006;124(5):267-70.
- 44.** Pinheiro MM, Jacques NO, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in Brazilian men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr. J.* 2009;8:6.
- 45.** Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23°S), Brazil. *Osteoporos. Int.* 2005;16(12):1649-54.
- 46.** Pignotti GA, Genaro PS, Pinheiro MM, Szeinfeld VL, Martini LA. Is a lower dose of vitamin D supplementation enough to increase 25(OH)D status in a sunny country? *Eur. J. Nutr.* 2009.
- 47.** Pinheiro MM. Mortalidade após fratura por osteoporose. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008;52(7):968-69.
- 48.** Carvalho AM, Coutinho Eda S. Dementia as risk factor for severe bone fractures among the elderly. *Rev. Saúde Pública.* 2002;36(4):448-54.
- 49.** Furlaneto ME, Garcez-Leme LE. Delirium in elderly individuals with hip fracture: causes, incidence, prevalence, and risk factors. *Clinics.* 2006;61(1):35-40.
- 50.** Chaimowicz F, Ferreira TJ, Miguel DF. Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil. *Rev. Saúde Pública.* 2000;34(6):631-5.
- 51.** Coutinho ESF, Silva SD. Medication as a risk factor for falls resulting in severe fractures in the elderly. *Cad. Saúde Pública.* 2002;18(5):1359-66.
- 52.** Fabrício SC, Rodrigues RA, Da Costa ML Jr. Falls among older adults seen at a São Paulo State public hospital: causes and consequences. *Rev. Saúde Pública.* 2004;38(1):93-9.
- 53.** Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Risk Factors for Recurrent Falls among Brazilian Women and Men: The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Cad. Saúde Pública.* 2010;26(1):89-96.
- 54.** Perracini MR, Ramos LR. Fatores associados a quedas em uma coorte de idosos residentes na comunidade. *Rev. Saúde Pública.* 2002;36(6):709-16.
- 55.** Schwartz AV, Villa ML, Prill M, et al. Falls in older Mexican-American women. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999;47(11):1371-8.
- 56.** Rozenfeld S, Camacho LAB, Veras RP. Medication as a risk factor for falls in older women in Brazil. *Rev. Panam. Salud Pública.* 2003;13(6):369-75.
- 57.** Pinheiro MM, Castro CM, Szeinfeld VL. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of brazilian elderly women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006;61(2):196-203.
- 58.** Vidal EI, Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo KR Jr. Mortality within 1 year after hip fracture surgical repair in the elderly according to postoperative period: a probabilistic record linkage study in Brazil. *Osteoporos. Int.* 2006;17(10):1569-76.
- 59.** Coutinho ES, Coeli CM. Accuracy of the probabilistic record linkage methodology to ascertain deaths in survival studies. *Cad. Saúde Pública.* 2006;22(10):2249-52.
- 60.** Fortes EM, Raffaelli MP, Bracco OL, et al. High morbid-mortality and reduced level of osteoporosis diagnosis among elderly people who had hip fractures in São Paulo City. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008;52(7):1106-14.
- 61.** Garcia R, Leme MD, Garcez-Leme LE. Evolution of Brazilian elderly with hip fracture secondary to a fall. *Clinics.* 2006;61(6):539-44.
- 62.** Cantarelli FB, Szeinfeld VL, Oliveira LM, et al. Quality of life in patients with osteoporosis fractures: cultural adaptation, reliability and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999;17(5):547-51.
- 63.** Lemos MCD, Miyamoto ST, Valim V, Natour J. Quality of life in patients with osteoporosis: correlation between OPAQ and SF-36. *Rev. Bras. Reumatol.* 2006;46(5):323-28.
- 64.** Kowalski SC, Szeinfeld VL, Ferraz MB. Resource utilization in postmenopausal osteoporosis without incident fractures. *J. Rheumatol.* 2004;31(5):938-42.
- 65.** Araujo DV, Oliveira JH, Bracco OL. Cost of osteoporotic hip fracture in the Brazilian private health care system. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2005;49(6):897-901.

# Classificação e fisiopatologia da osteoporose

Jaqueleine Barros Lopes, Rosa Maria Rodrigues Pereira

## INTRODUÇÃO

Do ponto de vista clínico, a osteoporose pode ser classificada em primária e secundária (**Tabela 1**).

A osteoporose primária pode ocorrer em qualquer fase da vida, entretanto, é uma apresentação rara em crianças pré-púberes (osteoporose juvenil idiopática). Ocasionalmente, acomete adultos jovens, com amplo espectro clínico, sem preferência por sexo (osteoporose idiopática do adulto jovem). De modo geral, a maioria dos pacientes com osteoporose primária apresenta o

primeiro sintoma na sexta década de vida ou mais tarde, quando já houve perda de 30% a 40% da massa óssea, sendo denominada de osteoporose involucional (pós-menopausa ou senil) (**Tabela 1**). No início de 1980, a osteoporose involucional era subclassificada em dois tipos: pós-menopausa (tipo 1) e osteoporose senil (tipo 2), com fisiopatologias distintas. A osteoporose tipo 1 era caracterizada como uma osteoporose de alto remodelamento ósseo, com consequente perda óssea acelerada. Já a osteoporose tipo 2 apresentava um baixo remodelamento ósseo. Em 1998, essa subclassificação foi revista e chamada apenas osteoporose involucional.

A forma secundária pode ser resultante de diversas doenças, condições ou uso de medicações, e a osteoporose induzida pelo glicocorticoide é a que merece maior atenção, devido a sua alta frequência (**Tabela 1**).

Este estudo abordará a fisiopatologia da osteoporose involucional (pós-menopausa e senil) e da osteoporose induzida por glicocorticoides. Pretendemos resumir aqui a riqueza de informações para que o leitor possa compreender os avanços na concepção da fisiopatologia da osteoporose até o momento. Para tal, vários aspectos serão discutidos separadamente.

## O PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA

Para falarmos da fisiopatologia é necessário compreendermos o processo de remodelação óssea, baseado na ação conjugada de células ósseas de reabsorção (osteoclastos) e de formação (osteoblastos). A perda óssea ocorrida na osteoporose é resultante do desequilíbrio desse processo, com predomínio da reabsorção (aumento da ação dos osteoclastos) e prejuízo da formação (diminuição da ação dos osteoblastos).

Os osteoblastos e muitos outros tipos celulares, como os adipócitos, condrócitos, fibroblastos e mioblastos, diferenciam-se a partir de células-tronco mesenquimais<sup>(1)</sup>. Os osteoclastos, ao contrário, são derivados da linhagem mononuclear hematopoética.

Atualmente, está bem estabelecido que o sistema constituído pelo fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), pela osteoprotegerina (OPG), pelo receptor

**Tabela 1** – Classificação da osteoporose.

<b>Osteoporose primária</b>
Osteoporose juvenil idiopática
Osteoporose idiopática do adulto jovem
Osteoporose involucional (pós-menopausa e senil)
<b>Osteoporose secundária</b>
Doenças endocrinológicas
Síndrome de Cushing
Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Hipogonadismo
Doença celíaca
Síndromes de má absorção
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doença neurológica crônica
Artrite reumatoide
AIDS/HIV
Neoplasias
Mieloma múltiplo
Linfoma e leucemia
Doenças hereditárias do tecido conectivo
Síndrome de Ehlers-Danlos
Homocistinúria
Síndrome de Marfan
Osteogênese imperfeita
Imobilização
Medicações: glicocorticoides, anticonvulsivantes, lítio, anticoagulantes

ativador do fator nuclear – Kappa B (RANK) e seu ligante (RANKL), é o principal regulador da diferenciação de monócitos/macrófagos em osteoclastos<sup>(2-4)</sup>.

O M-CSF é produzido pelos osteoblastos e células estromais da medula óssea e age ligando-se ao receptor c-FMS (unidade estimuladora da formação de colônia de macrófagos) situado nas células progenitoras dos osteoclastos. Essa ligação desencadeia a prevenção da apoptose e estimula a proliferação dos osteoclastos<sup>(3)</sup>.

O RANKL é uma proteína transmembrana produzida principalmente pelas células estromais da medula óssea e pelos osteoblastos, que se liga ao RANK, existente nos precursores dos osteoclastos, induzindo sua diferenciação em osteoclastos e potencializando assim a reabsorção óssea.

A osteoprotegerina (OPG), conhecida como proteína de proteção óssea, é secretada por células osteoblásticas, e age como um receptor competitivo que, ao ligar-se ao RANKL, impede a ligação deste ao RANK, inibindo a osteoclastogênese e favorecendo a formação óssea.

A **Figura 1** mostra uma representação esquemática do sistema OPG/RANKL/RANK/M-CSF.

O sistema OPG/RANKL/RANK/M-CSF é regulado por vias de sinalização envolvendo hormônios, citocinas e complexos fatores locais, que podem atuar tanto como

estimuladores como inibidores da reabsorção óssea ou da formação óssea. Reconhecidamente, o sistema imune, os estrógenos e o paratormônio (PTH) ocupam um papel fundamental na modulação desse sistema. Logo, o desequilíbrio dos mecanismos está intimamente associado à gênese da osteoporose. Esse assunto será descrito detalhadamente a seguir.

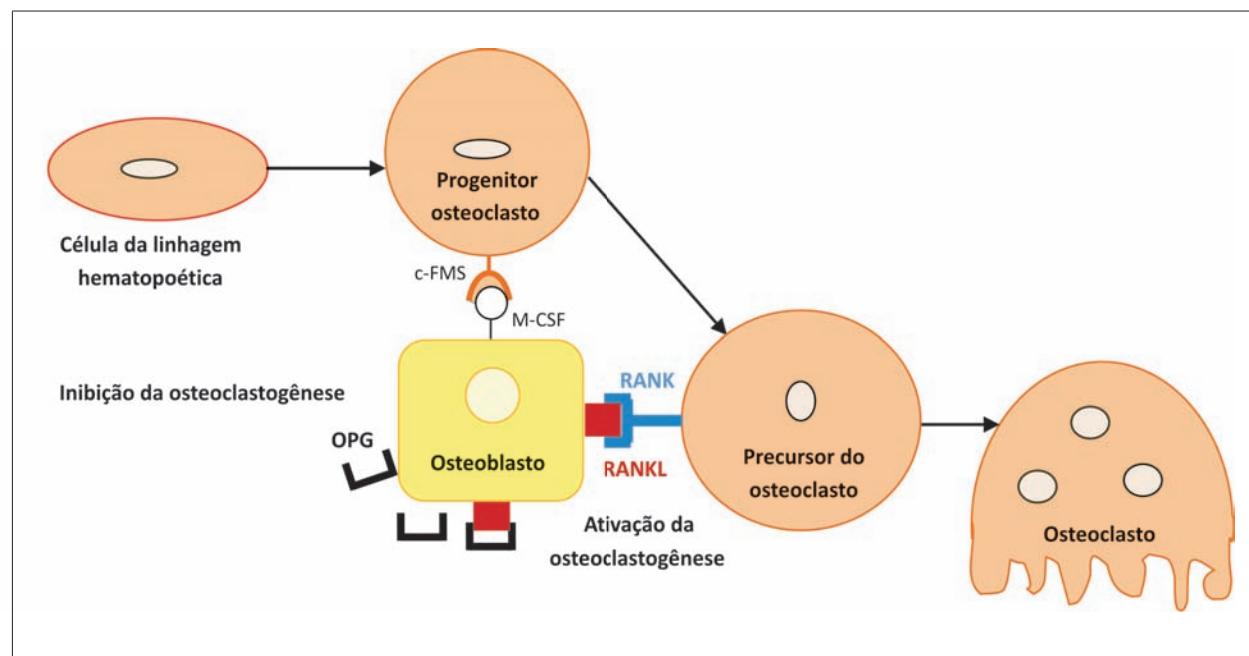
### REMODELADA ÓSSEA – PAPEL DO SISTEMA IMUNE

Várias interleucinas e fatores de crescimento têm sido implicados na regulação dos osteoblastos e osteoclastos<sup>(3-6)</sup>. Nesse sentido, as células T são as principais envolvidas na regulação do metabolismo ósseo, através da modulação direta ou indireta dos osteoclastos e do sistema OPG/RANKL/RANK/M-CSF<sup>(4)</sup>.

A ativação sistêmica ou o local de células T provoca perda óssea direta através da expressão de RANK-L e, indireta, por produção de citocinas pró-inflamatórias que induzem a expressão de RANK-L como interleucina (IL)-1, IL-6, IL-7, IL-11, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) [3-7]. A IL-1 e o TNF- $\alpha$  aumentam a expressão do M-CSF<sup>(3)</sup>.

As células T também produzem interferon gama (IFN- $\gamma$ ). Uma das principais ações de IFN- $\gamma$  é a ativação do

**Figura 1** – Sistema OPG/RANKL/RANK/M-CSF.



OPG: osteoprotegerina; RANKL: ligante do RANK; RANK: receptor do ativador do fator nuclear – Kappa B; M-CSF: fator estimulador de colônias de macrófagos; c-FMS: unidade estimuladora da formação de colônia de macrófagos.

complexo histocompatibilidade principal (MHC) classe II, levando à ativação adicional das células T que produzem agora mais RANKL e TNF- $\alpha$  com um pronunciado aumento da osteoclastogênese (**Figura 2**)<sup>8</sup>.

No entanto, destacando o universo de抗ígenos ao qual estamos expostos, a constante atividade de células T não costuma causar extensa perda óssea. Existem mecanismos que controlam o equilíbrio entre a perda óssea mediada por células T e a inibição da osteoclastogênese.

A própria ação do IFN- $\gamma$  é complexa. Ao mesmo tempo que este tem ação osteoclastogênica, como demonstrado na ovariectomia<sup>8</sup>, ainda tem efeito de *feed-back* negativo e antiosteoclastogênico, evitando a perda óssea excessiva e incontrolada por produção de RANKL mediada pelas células T<sup>9</sup>.

Similar ao que se observa com o IFN- $\gamma$ , as células T ainda podem ser altamente protetoras do tecido ósseo através da interação com as células B envolvendo a coestimulação CD40-CD40 ligante, a qual é seguida por superprodução de OPG pelas células B<sup>10</sup>.

Além da OPG, múltiplas interleucinas derivadas de células-T são capazes de interferir na sinalização RANK e, portanto, na osteoclastogênese e funções dos osteo-

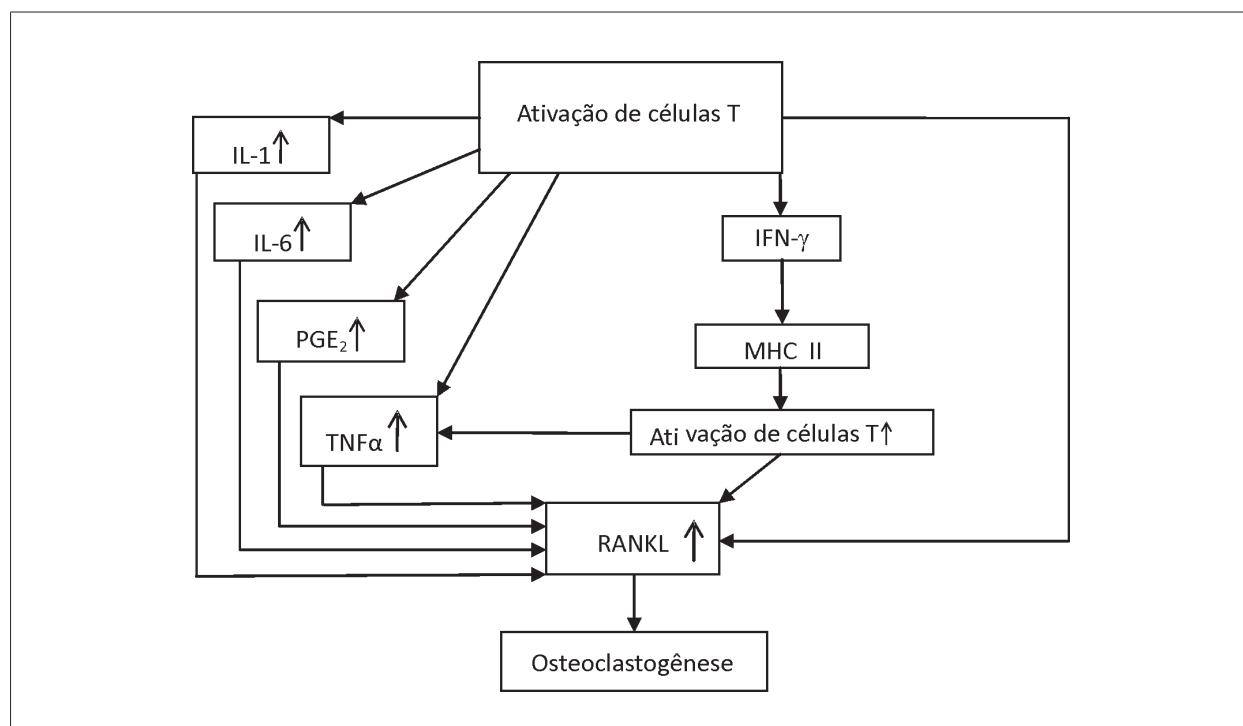
clastos. A IL-12 isoladamente, ou em sinergia com a IL-18, inibe a formação dos osteoclastos *in vitro*<sup>11</sup>. A IL-4 pode revogar a osteoclastogênese através da inibição da sinalização RANK STAT6-dependente<sup>12</sup>.

Com o envelhecimento, acredita-se que as células T percam a capacidade de contrarregular sua própria ação com predomínio da função inflamatória e induzora da osteoclastogênese<sup>13</sup>. Essa perda parece estar associada ao declínio de estrógenos, como veremos mais adiante.

### REMODELADA ÓSSEA – O PAPEL DO ESTRÓGENO

A deficiência de estrógeno exerce influência direta e indireta na perda óssea (**Figura 3**). A ação direta é baseada na presença de receptores de estrógeno em osteoblastos e osteoclastos<sup>14,15</sup>, promovendo a produção de OPG<sup>16</sup>. Parte da ação indireta baseia-se na presença de receptor de estrógenos em vários outros tipos celulares, incluindo as células estromais e as células do sistema imunológico, que influenciam a homeostase óssea e aumentam o RANKL<sup>17</sup>. Logo, em meio à deficiência de estrógeno há diminuição da produção de OPG e aumento da ação do RANKL com consequente osteoclastogênese.

**Figura 2** – Ativação das células T e osteoclastogênese.



INF- $\gamma$ : interferon gamma; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>; MHC II: complexo de histocompatibilidade principal; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear – Kappa B.

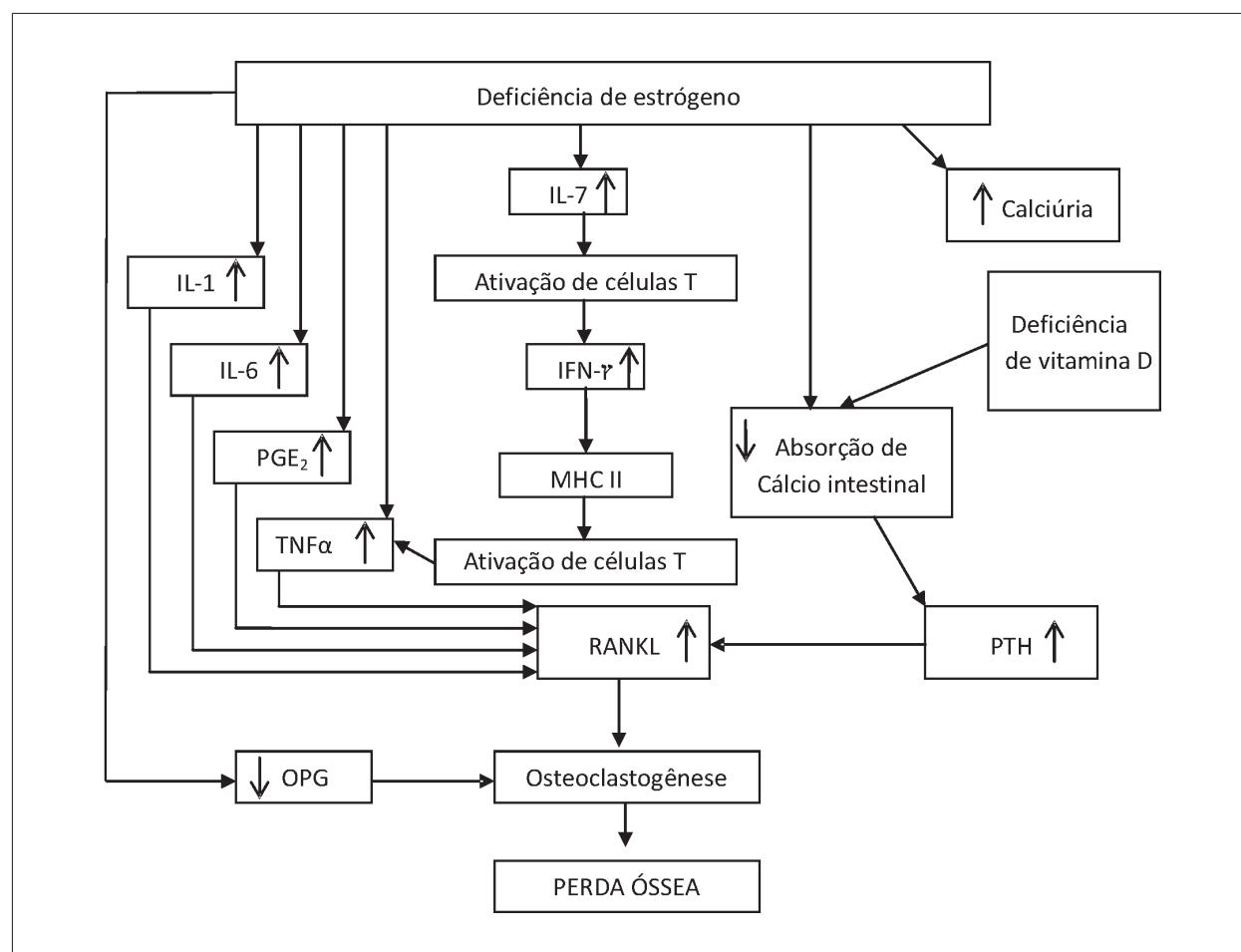
Estudos recentes mostraram os efeitos da deficiência de estrógeno no sistema imunológico em função da célula T<sup>(18)</sup>. Notavelmente, a fase pós-menopausa é acompanhada por um progressivo estado pró-inflamatório, o que é evidenciado pelo aumento sistêmico de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>(19)</sup>. Esse estado pró-inflamatório também tem sido associado com o envelhecimento em geral<sup>(20)</sup>. A retirada do estrógeno resulta no aumento da produção de IL-7, levando à ativação de células T. O resultado é acompanhado pelo aumento da produção de IFN- $\gamma$ , induzindo, como já mencionado, uma adicional produção de RANKL<sup>(7,8)</sup>.

Outro mecanismo pelo qual a deficiência de estrógeno causa ativação de células T parece estar associado ao acúmulo de estresse oxidativo, igualmente comum no envelhecimento em geral. Em camundongos ovariectomizados, tem sido demonstrado que a deficiência de

estrógeno provoca acúmulo de espécies reativas de oxigênio na medula óssea, levando a um estado pró-inflamatório com aumento da produção de TNF- $\alpha$  por células T ativadas, através da regulação da molécula coestimuladora CD80 nas células dendríticas<sup>(21)</sup>.

Embora o estrógeno pareça ter uma ação depressiva direta sobre a glândula paratireoide<sup>(22)</sup>, a influência indireta da deficiência de estrógeno no tecido ósseo baseia-se também no aumento na excreção de cálcio renal e na diminuição da absorção intestinal de cálcio com uma redução do cálcio sérico<sup>(23-25)</sup>. Essa redução de cálcio sérico desencadeia um mecanismo compensatório, com aumento contínuo de PTH (Figura 3). Adicionalmente, a deficiência de estrogênio também aumenta a sensibilidade do osso ao PTH<sup>(26)</sup>. A ação contínua do PTH induz uma perda óssea progressiva, descrita a seguir.

**Figura 3** – Modelo de perda óssea na osteoporose involucional – papel da deficiência de estrógeno e de vitamina D.



INF- $\gamma$ : interferon gama; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>; MHC II: complexo de histocompatibilidade principal; OPG: osteoprotegerina; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear – Kappa B; PTH: paratormônio.

## REGULAÇÃO DA REMODELAÇÃO ÓSSEA: O PAPEL DO PTH

O PTH é um hormônio proteico sintetizado pelas paratiroides com a finalidade de elevar o fluxo de cálcio para a circulação. Seus efeitos biológicos conhecidos se fazem através de um receptor de membrana acoplado à proteína G, o qual é compartilhado com o *PTH related protein* (PTHrp), denominado receptor PTH/PTHrp tipo I<sup>(27)</sup>.

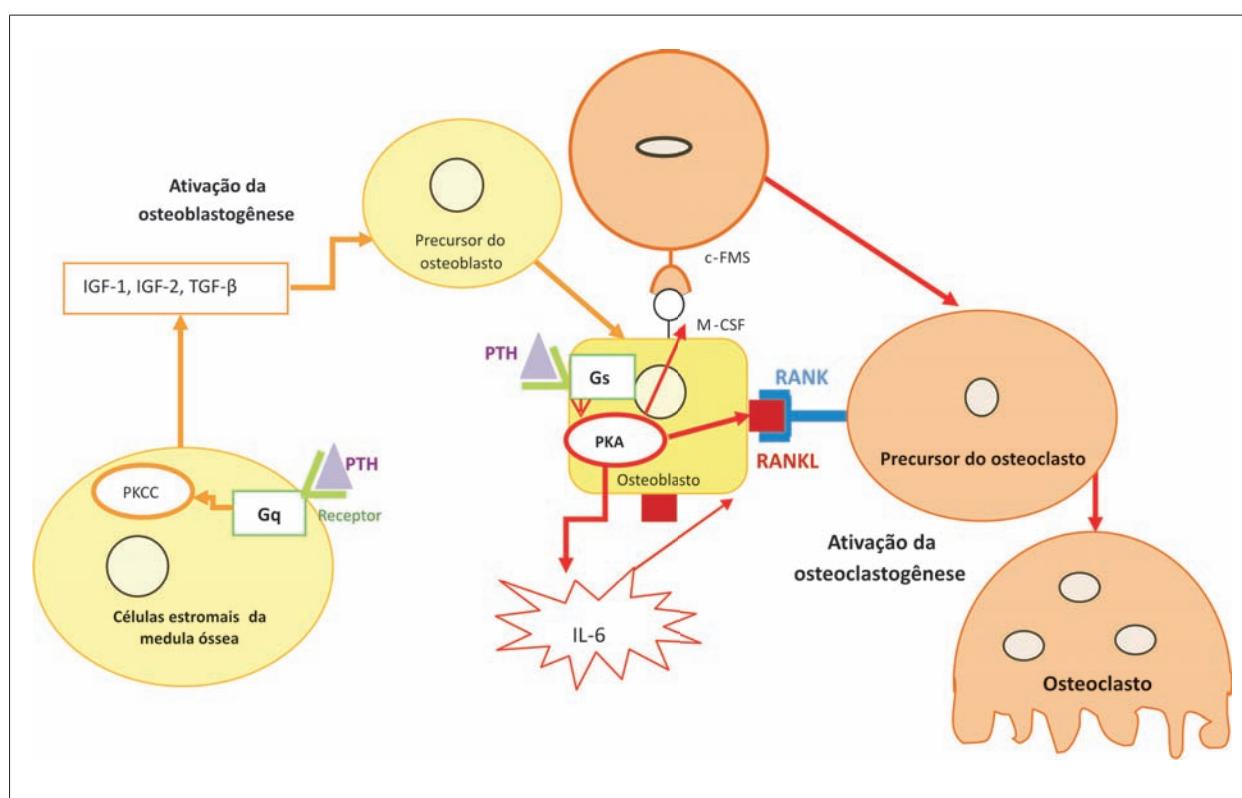
Os receptores de PTH/PTHrp tipo I foram identificados nas células mesenquimais, nos osteoblastos e seus precursores<sup>(28)</sup>. Nos osteoblastos, a ligação do PTH ao receptor acoplado à proteína Gs estimula a adenilciclase, elevando as concentrações de AMPc e o sistema da proteína-quinase A (PKA). A ativação desse sistema está associada à elevação da produção de IL-6, da transcrição de RANKL e de M-CSF (**Figura 4**)<sup>(3)</sup>. Estudos *in vivo* demonstraram que infusões contínuas de PTH desencadeiam a diminuição da OPG e o aumento de RANKL, induzindo a osteoclastogênese provavelmente por ativação da PKA<sup>(29)</sup>.

Nas células mesenquimais, a ligação do PTH ao receptor acoplado à proteína Gq ativa a fosfolipase C, a proteína-quinase C (PKC) e o metabolismo dos inositol-fosfatos, induzindo a expressão de genes relacionados a vários fatores de crescimento *insulina-like* (IGF), incluindo IGF-1, IGF-2, fator de transformação de crescimento beta (TGF-β). Além disso, por essa via o PTH induz a produção de IGF binding protein (IGFBP), como IGFBP-1, -3, -4 e -5. Esses fatores de crescimento agem recrutando células pré-osteoblásticas, derivadas das células estromais da medula óssea, e induzem a diferenciação e maturação dessas em osteoblastos maduros, capazes de sintetizar colágeno em grande quantidade. Esse fato demonstra a participação do sistema da PKC na transcrição proteica e explica o aumento da massa óssea com uso de PTH intermitente (**Figura 4**)<sup>(30)</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE INVOLUCIONAL

Como mencionado anteriormente, em 1983 Riggs e Melton propuseram a existência de dois modelos distintos de

**Figura 4** – Ação do PTH como indutor da osteoblastogênese e osteoclastogênese.



IGF-1: fator de crescimento *insulina-like* 1; IGF-2: fator de crescimento *insulina-like* 2; TGF-β: fator de transformação de crescimento beta; PKC: proteína-quinase C; Gq: proteína Gq; Gs: proteína Gs; PKA: proteína quinase A.

osteoporose involucional: a osteoporose na pós-menopausa (tipo 1) e a osteoporose senil (tipo 2)<sup>(31)</sup>. As mulheres na pós-menopausa experimentariam ambos os tipos, enquanto os homens sofreriam apenas de osteoporose tipo 2.

Na menopausa, as mulheres experimentam uma fase acelerada e transitória, que coincide com as quedas acentuadas do estrógeno, perdendo principalmente osso trabecular e resultando em osteoporose tipo 1. Após essa fase, há uma fase de perda óssea lenta e contínua, semelhante à perda óssea em homens idosos, afetando tanto o osso trabecular quanto o osso cortical e resultando em osteoporose tipo 2. Enquanto a osteoporose pós-menopausa foi reconhecida nesta época, por ser causada por deficiência de estrógeno, a osteoporose senil foi atribuída apenas a processos do envelhecimento, incluindo a disfunção dos osteoblastos<sup>(31)</sup>.

Em 1998, os modelos de osteoporose tipo 1 e tipo 2 foram revistos e chamados de “modelo único de deficiência de estrógeno”<sup>(22)</sup>. O modelo único de deficiência de estrógeno foi então proposto para ser a principal causa de perda óssea na osteoporose, tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens idosos.

Embora os homens idosos não tenham uma queda acentuada de hormônios sexuais como ocorre inicialmente nas mulheres pós-menopausa, o envelhecimento masculino está associado ao aumento do nível sérico da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), o que diminui a disponibilidade de testosterona e estrógenos livres e ativos (não ligados à SHBG). Apesar de a causa do aumento de SHBG em idosos não estar totalmente elucidada, ela parece estar relacionada à diminuição dos níveis do IGF-1, que inibe a produção de SHBG pelos hepatócitos<sup>(32)</sup>.

Além da deficiência de estrógeno, outro mecanismo importante e potencializador da osteoporose involucional é a deficiência de vitamina D<sup>(33)</sup>. Nesse sentido, as alterações que acompanham o envelhecimento, como a diminuição da síntese cutânea de vitamina D3<sup>(34)</sup> e a redução da metabolização da 25-hidroxivitamina D em 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), por diminuição da atividade da 1α-hidroxilase renal, resultam em baixos valores séricos de vitamina D<sup>(35)</sup>. Essa deficiência de vitamina D no idoso leva à diminuição da absorção de cálcio intestinal, com redução do cálcio sérico e consequente hiperparatireoidismo secundário elevando a perda óssea (**Figura 3**)<sup>(36)</sup>.

É importante lembrar que a velocidade da perda óssea está relacionada a uma combinação de mecanismos associados ao envelhecimento, incluindo não só a formação óssea reduzida, os efeitos cumulativos da diminuição da função gonadal, a deficiência de vitamina D, como também o pico de massa óssea atingido na infância e adolescência, a diminuição da atividade física e o uso de medicações como os corticosteroides.

Ainda com relação aos mecanismos que causam osteoporose involucional, vale ressaltar as descobertas no que diz respeito à formação óssea reduzida, com perda de função dos osteoblastos e aumento dos adipócitos na medula óssea. Como já mencionado, os adipócitos, da mesma forma que os osteoblastos, originam-se de células-tronco mesenquimais.

No indivíduo jovem e saudável, dentro da medula óssea, a diferenciação das células-tronco mesenquimais em adipócitos e osteoblastos é competitiva e equilibrada. Os mecanismos que promovem o destino de uma dessas células suprimem os mecanismos que induzem a linhagem alternativa. Isso ocorre através da conversa transversal entre complexas vias de sinalização, incluindo as derivadas das proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), proteínas dos sítios de integração *wingless-type MMTV* (Wnt), fatores de crescimento fibroblástico (FGF), IGFs e reguladores de transcrição de adipócitos e diferenciação dos osteoblastos, incluindo receptor proliferador peroxisome ativado gama 2 (PPAR $\gamma$ 2 gama) e o fator de transcrição tronco relacionado (Runx2)<sup>(37)</sup>.

Enquanto na medula óssea de mamíferos jovens os adipócitos são escassos, estes aumentam em número e tamanho com o avançar da idade<sup>(38)</sup>. A partir do estudo daquelas complexas vias de sinais intracelulares e extracelulares determinando o destino das células-tronco mesenquimais, parece evidente que os efeitos negativos sobre a produção e a atividade dos osteoblastos no envelhecimento se apoiam no desenvolvimento e produção de células adipogênicas<sup>(38)</sup>.

Sabe-se que a expressão de Runx2, também denominado Cbfa1, é essencial para o compromisso com a linhagem osteoblástica, enquanto o PPAR $\gamma$ 2 induz a diferenciação dos adipócitos<sup>(39-41)</sup>. Foi demonstrado que o PPAR $\gamma$ 2, concomitantemente ao induzir a diferenciação dos adipócitos, inibe a diferenciação dos osteoblastos e, portanto, age como um regulador-chave da diferenciação dos osteoblastos e adipócitos<sup>(40)</sup>. Além disso, foi constatado que

a expressão ectópica de PPAR $\gamma$ 2 recombinante em células osteoblásticas irreversivelmente suprimiu a expressão de Runx2/Cbfa1 e converteu estas células em adipócitos<sup>(41)</sup>. Similarmente, a indução da expressão de Runx2/Cbfa1 em adipócitos induziu a diferenciação destes osteoblastos tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>(42)</sup>.

Ainda não se conhece os mecanismos pelos quais há predomínio da expressão de um ou outro desses fatores. A partir deles, as pesquisas sobre a fisiopatologia da osteoporose estão sendo redirecionadas, não apenas para investigar a hiperatividade dos osteoclastos, mas para a caracterização dos múltiplos mecanismos deficientes com o início do processo de envelhecimento, e, portanto novos avanços terapêuticos. O foco atual de interesse inclui anticorpos contra-antagonistas da via de sinalização natural Wnt (esclerostina, DKK1) e moduladores da produção do hormônio da paratireoide (agentes calcilíticos)<sup>(43)</sup>.

### FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICOIDES (OIG)

A patogênese da OIG é multifatorial. Os glicocorticoides (GC) têm efeitos indiretos sobre o esqueleto por inibir a absorção de cálcio intestinal e diminuir a reabsorção desse íon no túbulo renal, levando a um hiperparatireoidismo secundário. No entanto, o hiperparatireoidismo parece não desempenhar um papel central na patogênese da OIG, uma vez que a maioria destes pacientes apresenta níveis séricos normais do paratormônio. Os GC reduzem o hormônio do crescimento (GH) e podem alterar a eixo

GH/IGF, porém os níveis séricos de IGF-I são normais, sugerindo que as alterações neste eixo tenham um papel menor na doença esquelética. Os GC inibem a liberação das gonadotrofinas e o hipogonadismo resultante pode contribuir para a perda óssea (**Tabela 2**)<sup>(44)</sup>.

Os efeitos diretos dos GC sobre as células ósseas parecem ser os mais importantes na patogênese da OIG, principalmente por inibição da formação óssea. Os GC reduzem a replicação, diferenciação e função dos osteoblastos<sup>(44, 45)</sup> e aumentam a apoptose de osteoblastos maduros<sup>(46)</sup>. Além disso, na presença de GC, células estromais da medula óssea não se diferenciam em osteoblastos, alterando sua diferenciação para uma linhagem de células adipocíticas, por aumentar a expressão do PPAR $\gamma$ 2 e outras proteínas (*CCAAT enhancer binding protein family*)<sup>(44)</sup>. Adicionalmente, os GC inibem a via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina por aumentar a expressão do Dickkopf (DKK)<sup>(47)</sup>.

Os GC também induzem a apoptose de osteócitos e afetam a função dessas células, resultando em comprometimento das propriedades biomecânicas do osso<sup>(44, 48)</sup>.

Em relação aos osteoclastos, os GC diminuem a expressão OPG e aumentam a expressão do M-CSF e do RANKL, induzindo a osteoclastogênese. Além disso, os GC reduzem apoptose de osteoclastos maduros, levando a um aumento da reabsorção óssea<sup>(44)</sup>.

Em resumo, os GC apresentam efeitos deletérios sobre os osteoblastos e osteócitos, e aumento da vida dos osteoclastos, explicando o acréscimo no risco de fraturas com o uso desse esteroide.

**Tabela 2** – Mecanismos envolvidos na osteoporose induzida por glicocorticoides.

#### Efeitos sobre a homeostase do cálcio e fósforo

- Diminuição da absorção intestinal de cálcio
- Aumento da excreção urinária de cálcio
- Aumento secundário do PTH

#### Efeitos sobre a hipófise e adrenal

- Diminuição das gonadotrofinas pituitárias
- Diminuição da síntese e secreção de estradiol e testosterona
- Inibição da síntese e secreção de androstenediona

#### Efeitos diretos sobre as células ósseas

- Diminuição da proliferação, diferenciação dos osteoblastos
- Aumento da apoptose dos osteócitos e osteoclastos maduros
- Aumento da atividade e vida média dos osteoclastos

**REFERÊNCIAS**

1. Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:935-41.
2. Hofbauer LC, Kuhne CA, Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2004;4:268-75.
3. Yavropoulou MP, Yovos JG. Osteoclastogenesis – current knowledge and future perspectives. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2008;8:204-16.
4. Bezerra MC, Carvalho JF, Prokopowitsch AS, Pereira RM. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:161-70.
5. Siggelkow H, Eidner T, Lehmann G, et al. Cytokines, osteoprotegerin, and RANKL in vitro and histomorphometric indices of bone turnover in patients with different bone diseases. *J Bone Miner Res.* 2003;18:529-38.
6. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK:T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:795-823.
7. Robbie-Ryan M, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 drives T cell-mediated bone loss following ovariectomy. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:348-51.
8. Gao Y, Grassi F, Ryan MR, et al. IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *J Clin Invest.* 2007;117:122-32.
9. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature.* 2000;408:600-5.
10. Weitzmann MN, Pacifici R. T cells: unexpected players in the bone loss induced by estrogen deficiency and in basal bone homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1116:360-75.
11. Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro. *J Immunol.* 2001;166:4915-21.
12. Abu-Amer Y. IL-4 abrogates osteoclastogenesis through STAT6-dependent inhibition of NF-kappaB. *J Clin Invest.* 2001;107:1375-85.
13. Wu H, Arron JR. TRAF6, a molecular bridge spanning adaptive immunity, innate immunity and osteoimmunology. *Bioessays.* 2003;25:1096-105.
14. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science.* 1988;241:84-6.
15. Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:6613-7.
16. Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T. 17 betaestradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. *Endocrinology.* 2001;142:2205-12.
17. Eghbali-Fatourechi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest.* 2003;111:1221-30.
18. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. *Bone.* 2008;43:92-100.
19. Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, et al. Increase in cytokine production (IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha but not IFN-gamma, GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 1997;26:63-71.
20. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-54.
21. Grassi F, Tell G, Robbie-Ryan M, et al. Oxidative stress causes bone loss in estrogen-deficient mice through enhanced bone marrow dendritic cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:15087-92.
22. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* 1998;13:763-73.
23. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopause changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med.* 1978;92:953-63.
24. McKane WR, Khosla S, Burritt MF, et al. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3458-64.
25. Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, Civitelli R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:1288-93.
26. Cosman F, Shen V, Xie F, Seibel M, Ratcliffe A, Lindsay R. Estrogen protection against bone resorbing effects of parathyroid hormone infusion. *Ann Intern Med.* 1993;118:337-43.
27. Goltzman D. Interactions of PTH and PTHrP with the PTH/PTHrP receptor and with downstream signaling pathways: exceptions that provide the rules. *J Bone Miner Res.* 1999;14:173-7.
28. Swarthout JT, D'Alonzo RC, Selvamurugan N, Partridge NC. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene.* 2002;282:1-17.
29. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1–38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology.* 2001;142:4047-54.
30. Rosen CJ, Rackoff PJ. Emerging anabolic treatments for osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:215-33.

31. Riggs BL, Melton LJ III. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med.* 1983;75:899-901.
32. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications, *Endocrine Reviews.* 2005;26:833-6.
33. Tsai KS, Heath H 3rd, Kumar R, Riggs BL. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest.* 1984;73(6):1668-72.
34. Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet radiation. *Lancet.* 1989;2:1104-5.
35. Tsai KS, Heath 3rd H, Kumar R, Riggs BL. Impaired vitamin D metabolism with ageing in women. *J Clin Invest.* 1984;73: 1668-72.
36. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest.* 1979;64:729-36.
37. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66:236-53.
38. Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, Kerschan-Schindl K, Patsch J. Pathophysiology of osteoporosis. *Wien Med Wo chenschr.* 2009;159:230-4.
39. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell.* 1997;89:747-54.
40. Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell.* 1997;89:755-64.
41. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR gamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem.* 2001;276:37731-4.
42. Oki Y, Watanabe S, Endo T, Kano K. Mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells can trans-differentiate into osteoblasts in vitro and in vivo only by all-trans retinoic acid. *Cell Struct Funct.* 2008;33:211-22.
43. Roux S. New treatment targets in osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2010 Apr 6.
44. Canalis E, Mazzotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
45. Pereira RM, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture. *Bone* 2001;28:484-90.
46. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274-82.
47. Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagia R. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Comm.* 2004;318:259-64.
48. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004;145:1835-41.

# Osteoimunologia: uma breve introdução

Juliana Moraes Sinohara Souza, Cristiano A. F. Zerbini

A comunicação entre os sistemas esquelético e imune tem sido estudada por diversos grupos de pesquisadores. Apesar de o termo “osteoimunologia” ser muito recente – foi utilizado pela primeira vez em 2000 por Aaron e Choi –, alguns avanços e descobertas hoje muito úteis nesse novo campo de pesquisa já vinham sendo descritos anteriormente<sup>[1,2]</sup>.

Há mais de três décadas, demonstrou-se que células imunológicas estimuladas por抗ígenos são capazes de produzir fatores solúveis que estimulam a reabsorção óssea através dos osteoclastos<sup>[3]</sup>. Em 1980, a IL-1 foi identificada como um desses fatores e, no final dessa década, um sistema *in vitro* de cultura para a formação de osteoclastos foi estabelecido. Esse sistema revelou a importância do contato entre as células de osteoblastos ou de estroma com células hematopoiéticas para a diferenciação dos osteoclastos<sup>[4,5]</sup>. Com base nessa visão, foi proposto que a osteoclastogênese (com apoio das células mesenquimais) expressa um fator de diferenciação dos osteoclastos (ODF) como uma proteína associada à membrana<sup>[6]</sup>.

A osteoprotegerina (OPG), considerada um potencial inibidor da osteoclastogênese, foi clonada há 14 anos (1997)<sup>[7]</sup>. A OPG é uma proteína homóloga aos membros da superfamília dos receptores TNF que se associa com uma proteína transmembrana pertencente à mesma família e atua como inibidor solúvel na maturação e na ativação dos osteoclastos, tanto *in vivo* como *in vitro*<sup>[8,9]</sup>. Sua expressão é inibida pelas prostaglandinas E2 (PGE2) e pelos glicocorticoides e ativada pela vitamina D3, os íons Ca<sup>2+</sup> e o TGFβ<sup>[10]</sup>.

Concomitantemente, um grupo de imunologistas clonou uma proteína como molécula estimuladora das células dendríticas expressas pelas células T e a chamaram de ligante do receptor do ativador do fator nuclear kappa B (RANKL)<sup>[11]</sup>. Essa proteína transmembrana (RANKL) é a molécula ODF citada acima. Seu receptor é o RANK, outra proteína transmembrana pertencente também aos membros da família do receptor TNF<sup>[12]</sup>.

Experimentos realizados em camundongos mostraram que animais que apresentam alguma deficiência

nos genes responsáveis por codificar as proteínas RANK ou RANKL apresentam osteopetrosse grave acompanhada por problema na erupção dos dentes, devido à falta completa de osteoclastos. Tais achados genéticos demonstram claramente que RANK e RANKL são essenciais na osteoclastogênese *in vivo*<sup>[13]</sup>. Em contraste, a falta de OPG acarreta osteoporose grave, resultado do aumento do número e da melhora da atividade osteoclástica. Em humanos, as mutações nos genes que codificam essas proteínas (RANK, RANKL e OPG) têm sido identificadas em pacientes com disfunções ósseas<sup>[14]</sup>.

O RANKL funciona como uma molécula ancorada à membrana, liberada da superfície celular como uma molécula solúvel. Ambas as formas, solúvel e fixa à membrana, funcionam como ligantes agonistas de RANK. No entanto, alguns estudos sugerem que a forma fixa à membrana seja mais eficiente que a solúvel<sup>[14, 15, 16, 17]</sup>. Além disso, pesquisas prévias indicam que o RANKL atua de duas formas: como quimiotático e como fator de sobrevivência dos osteoclastos<sup>[18, 19]</sup>.

Essa proteína é expressa principalmente em células mesenquimais, como os osteoblastos ou células do estroma e células sinoviais. Sua expressão pode ser também regulada por fatores osteoclastogênicos como a vitamina D3, a prostaglandina E2, o hormônio da paratireoide, IL-1, IL-6, IL-11, IL17 e TNFα<sup>[15]</sup>. Com base em diversos estudos constatou-se, portanto, o papel essencial da proteína RANKL e de seu receptor RANK no metabolismo ósseo.

## FUNÇÃO IMUNOLÓGICA DE RANKL/RANK

Outra questão de extrema importância relacionada a essas proteínas diz respeito à sua função imunológica. Nos experimentos realizados com camundongos, citados anteriormente, além dos problemas diretamente relacionados aos osteoclastos, os animais com deficiência em RANK e RANKL apresentaram problemas no desenvolvimento e na organização dos tecidos linfoides secundários, que participam efetivamente da resposta imune, seja ela humoral ou celular.

No entanto, o camundongo com deficiência somente em RANKL também apresentou redução do tamanho do

timo, fato este que prejudica a diferenciação dos timócitos (células T imaturas). É possível afirmar que essa falha na produção das células precursoras das células T está diretamente relacionada à deficiência de RANKL, pois, embora o mRNA de RANK possa ser encontrado no timo dos animais com tal deficiência, os camundongos com a deficiência em RANK não apresentam nenhuma imperfeição na produção dos timócitos. Essa diferença fenotípica no timo é a única distinção evidente entre os camundongos RANKL e RANK deficientes<sup>(20)</sup>. Essa observação, que continua sendo investigada, sugere que o RANKL tem potencial para agir em outro receptor durante o desenvolvimento dos timócitos<sup>(14)</sup>.

A imunodeficiência grave não é observada nos camundongos com deficiência de RANKL e, além disso, não foram relatados efeitos adversos no sistema imunológico como resultado da administração de anticorpos anti-RANKL em humanos<sup>(21)</sup>. A perda desta proteína em células T parece ser compensada em camundongos pelo ligante da molécula CD40 (CD40L)<sup>(22)</sup>. A cooperação entre RANK e CD40 também promove o desenvolvimento de células epiteliais tímicas, estabelecendo assim uma auto-tolerância. O RANKL desempenha ainda uma função no modelo patológico da doença inflamatória do intestino, estimulando as células dendríticas.

Os queratinócitos expressam RANKL em resposta ao estímulo da pele por luz ultravioleta, que pode ativar as células de Langerhans e desencadear a expansão de células T reguladoras em linfonodos adjacentes<sup>(23)</sup>. A vitamina D3, produzida na pele em resposta à exposição solar, está relacionada a funções imunossupressoras e à indução da osteoclastogênese por RANKL com o apoio das células mesenquimais no osso<sup>(14)</sup>.

Embora as funções de RANK e RANKL no sistema imunológico ainda necessitem de novos estudos, a análise funcional do RANKL é fundamental para a compreensão do eixo osteoimune.

### **LESÃO ÓSSEA NA ARTRITE COMO DOENÇA RANKL**

Na artrite reumatoide (AR), a ativação prolongada e aberrante do sistema imunológico conduz à formação de um “tecido inflamatório” unipolar, altamente destrutivo, denominado *pannus*, que tem sua origem na membrana sinovial. Nessa doença a persistência do *pannus* provoca lesão na própria membrana e, posteriormente, estende o dano para a cartilagem e o osso subcondral.

Após um intervalo curto de início da doença, em torno de três meses, alterações radiológicas já podem ser observadas denotando porose óssea e, posteriormente, erosões ósseas periarticulares. Essas anormalidades precoces situam-se, portanto, na vizinhança do processo inflamatório sinovial, o que sugere uma ligação de causa e efeito.

Histologicamente foram identificadas células gigantes semelhantes a osteoclastos entre a membrana sinovial e o osso subcondral nas articulações de pacientes com AR. Essas células apresentaram positividade para a coloração com fosfatase ácida tartaratoresistente (TRAP), sendo, portanto, caracterizadas como osteoclastos<sup>(24)</sup>. Esses osteoclastos podem ser encontrados na membrana sinovial que não está em contato com o osso, o que sugere que essas células poderiam ser formadas na membrana sinovial. Essa hipótese foi confirmada mostrando que os fibroblastos sinoviais sob a ação de interleucinas inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$ ) expressam RANKL e induzem a diferenciação de macrófagos sinoviais em osteoclastos<sup>(25)</sup>.

O RANKL pode ser expresso, após indução pelas interleucinas, tanto pelos fibroblastos sinoviais quanto pelas células T, ambos presentes no processo inflamatório articular (*pannus*). Em pesquisas com artrite experimental em camundongos deficientes em osteoclastos demonstrou-se que esses animais não desenvolviam erosão óssea<sup>(26)</sup>. Por outro lado, o bloqueio do RANKL pela administração de OPG impede a perda óssea associada ao processo inflamatório na artrite experimental<sup>(20)</sup>.

Assim, na ausência de osteoclastos ou após bloqueio do RANKL, não ocorre perda óssea mesmo na presença de processo inflamatório intenso, o que permite concluir que osteoclastos e RANKL são indispensáveis para o acometimento ósseo associado à inflamação na AR e, possivelmente, em outras doenças. Com base nessas conclusões, estão sendo desenvolvidos novos medicamentos que, ao bloquearem a ação do RANKL, promovem a proteção óssea na presença de artrite. Recentemente foi aprovado para uso clínico o denosumab, anticorpo monoclonal com ação anti-RANKL.

Na inflamação, os linfócitos T expressam RANKL e são capazes de induzir a diferenciação de osteoclastos a partir de precursores destas células. Esse processo está associado à produção de interleucinas promotoras da produção de RANKL tanto pelos linfócitos T auxiliadores (Th)

quanto pelos fibroblastos sinoviais. Tradicionalmente, os linfócitos Th são divididos em Th1 e Th2. As células Th1 produzem as interleucinas interferon-gama (IFN $\gamma$ ) e IL-2 e têm ação na imunidade celular. As células Th2 produzem as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-10 e têm ação na imunidade humoral.

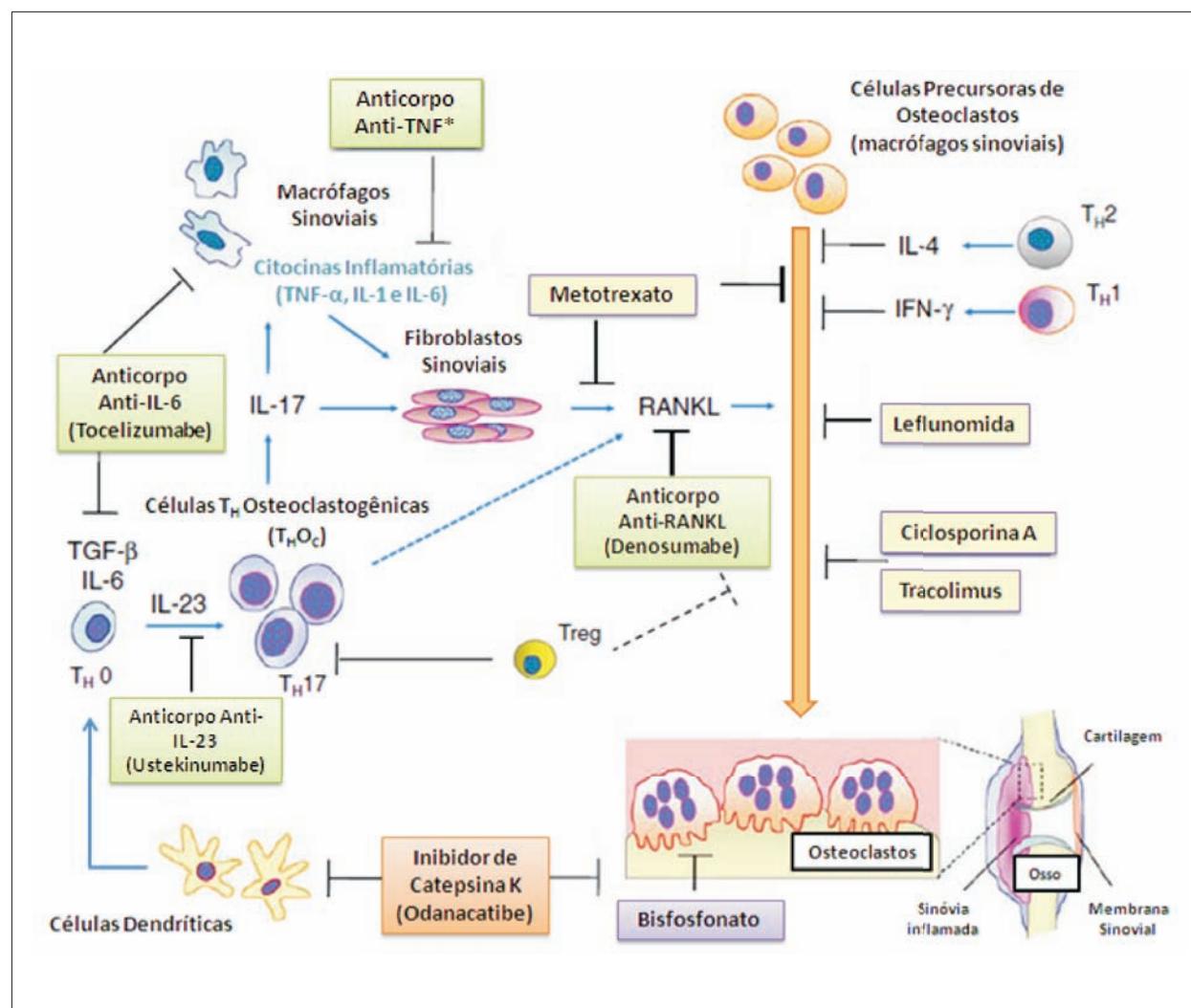
A AR tem sido considerada uma doença na qual o equilíbrio Th1/Th2 favorece a predominância dos linfócitos Th1. Paradoxalmente, as interleucinas IFN- $\gamma$  e IL-2 produzidas pelas células Th1 têm pouca presença no ambiente sinovial da AR.

Levando em conta que IFN- $\alpha$  pode inclusive potencialmente inibir a osteoclastogênese, pode-se concluir que as células Th1 provavelmente não exercem influência na perda de massa óssea observada na AR.

Em 2006, dados experimentais mostraram que as células Th17 produtoras da interleucina 17 (IL-17) são o subgrupo de linfócitos T auxiliadores capazes de mediar a osteoclastogênese, enquanto os linfócitos Th1 e Th2 têm efeito oposto<sup>[27]</sup>. As células Th17 expressam níveis elevados de RANKL, e seu produto, a IL-17, está presente em grande quantidade nas articulações de pacientes com AR, sendo capaz de induzir RANKL em células mesenquimais<sup>[28]</sup>. A presença de células Th17 na inflamação articular (*pannus*) esclarece, portanto, o papel das células Th na lesão óssea observada na AR, sugerindo que, embora esta doença seja caracterizada como “tipo Th1”, talvez pudesse ser enquadrada como doença “tipo Th17”.

A associação dos linfócitos Th17 com a patogênese da AR tem implicações clínicas importantes, permitindo a

**Figura 1** – Mecanismos de destruição óssea na artrite com indicação de inibidores farmacológicos<sup>(\*)</sup>.



<sup>(\*)</sup>Infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe, etanercepte (receptor solúvel). Modificado de Nakashima T, Takayanagi H. (2009)<sup>[14]</sup>.

possibilidade de interferência terapêutica. A própria IL-17 e as citocinas relacionadas à diferenciação e expansão das células Th17, como a IL-6, o TGF- $\beta$  e a IL-23, podem ser alvos terapêuticos importantes no tratamento da AR e de possíveis outras doenças inflamatórias.

Em anos recentes, o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal antirreceptor de IL-6, tem mostrado bons resultados no tratamento da AR<sup>[29]</sup>. Ustekinumabe, um anticorpo monoclonal anti IL-23 e IL-12, mostrou bons resultados no tratamento da psoríase e vem sendo testado no tratamento da artrite psoriásica<sup>[30]</sup>. O TNF $\alpha$ , por sua vez, presente em grande concentração no *pannus*, também é um indutor da molécula Dickkopf-1(DKK-1), a qual age como inibidora do sinal Wnt ativador do osteoblasto. Inibidores do TNF $\alpha$  (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe) neutralizam a ação desta interleucina sobre o DKK-1, permitindo aumento da formação óssea e diminuição na reabsorção óssea.

Medicações sintéticas como o metotrexate, a ciclosporina e o leflumomide, utilizados no tratamento da AR, têm também propriedades terapêuticas na inibição da perda óssea na AR (**Figura 1**).

Um exemplo interessante de envolvimento no tecido ósseo e no sistema imunológico é representado pela ação da catepsina K. Ela é uma cisteína protease expressa em osteoclastos e que ocupa papel importante na reabsorção óssea. Esta enzima também tem a propriedade de regular a diferenciação das células Th17, interferindo na produção de citocinas IL-6 e IL-23. Atualmente, uma pequena molécula inibidora da catepsina K, denominada odanacatibe, está em estudos fase 3 de desenvolvimento clínico<sup>[31]</sup>.

Após a descrição do sistema RANKL/RANK/OPG e sua relação com as interleucinas produzidas pelas células T, foi possível estabelecer as diversas interações entre o tecido ósseo e o sistema imune. Ambos compartilham de um amplo conjunto de moléculas e mecanismos regulatórios, colocando em pauta um novo campo de estudo. Como células ósseas podem regular células fora do tecido ósseo? Que efeito os sistemas regulatórios da defesa imunológica têm sobre o osso? As respostas a essas questões serão dadas pelo aprofundamento das pesquisas no campo da osteoimunologia realizadas tanto dentro da ciência básica quanto dentro do campo clínico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aaron J, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000; 408:535-6.
2. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143:31-48.
3. Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*. 1972;177:793-5.
4. Gowen M, Wood DD, Ihrie EJ, McGuire MK, Russell RG. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature*. 1983;306:378-80.
5. Takahashi N, Akatsu T, Udagawa N, et al. Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology*. 1988; 123:2600-2.
6. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*. 1999;20:345-57.
7. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89:309-19.
8. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*. 1998;139:1329-37.
9. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165-76.
10. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000;15(1):2-12.
11. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997;390:175-9.
12. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 234:137-42.
13. Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:1566-71.

14. Nakashima T, Takayanagi H. Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems. *J Clin Immunol.* 2009;29(5):555-67.
15. Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;275:768-75.
16. Miyamoto T, Arai F, Ohneda O, Takagi K, Anderson DM, Suda T. An adherent condition is required for formation of multinuclear osteoclasts in the presence of macrophage colonystimulating factor and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand. *Blood.* 2000;96:4335-43.
17. Hikita A, Yana I, Wakeyama H, et al. Negative regulation of osteoclastogenesis by ectodomain shedding of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand. *J Biol Chem.* 2006;281:36846-55.
18. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature.* 2006; 440:692-6.
19. Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T, et al. Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol.* 1999; 163:434-42.
20. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature.* 1999;402:304-9.
21. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.
22. Bachmann MF, Wong BR, Josien R, Steinman RM, Oxenius A, Choi Y. TRANCE, a tumor necrosis factor family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. *J Exp Med.* 1999;189:1025-31.
23. Loser K, Mehling A, Loeser S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med.* 2006;12:1372-9.
24. Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 1998;152:943-51.
25. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:259-69.
26. Redlich K, Hayer S, Ricci R, et al. Osteoclasts are essential for TNF- $\alpha$ -mediated joint destruction. *J Clin Invest.* 2002;110: 1419-27.
27. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006;203:2673-82.
28. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999;109: 1345-52.
29. Young MS, Horn EJ, Cather JC. The accept study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2011;7(1): 9-13.
30. Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a Cathepsin-K Inhibitor for Osteoporosis: A Two-Year Study in Postmenopausal Women With Low Bone Density. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2010;25(5):937-47.
31. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (option study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet.* 2008; 371(9617):987-97.

# O uso clínico da densitometria

Sergio Ragi Eis, Cristiano A. F. Zerbini

## INTRODUÇÃO

O emprego clínico da densitometria óssea confunde-se com o desenvolvimento dos conhecimentos científicos no campo da osteoporose. Até meados dos anos 1980, a osteoporose figurava unicamente entre as manifestações humanas vinculadas a uma longa existência.

Já no início dos anos 1990, impulsionada pela possibilidade de estratificar indivíduos de acordo com o gradiente de risco para fraturas, a ciência lançou-se numa cruzada na busca de intervenções farmacológicas capazes de impedir as perdas de massa óssea características do processo de envelhecimento humano e, um pouco mais tarde, também para estimular a atividade osteogênica.

Vias de regulação do balanço ósseo foram (e vêm sendo) identificadas e novos recursos terapêuticos e diagnósticos foram desenvolvidos, alavancados pela densitometria óssea.

A definição operacional da osteoporose, ainda hoje utilizada em todo o mundo como variável insubstituível na prática médica, foi proposta em 1994 pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>(1)</sup>. O critério da OMS baseia-se em achados de densidade mineral óssea (DMO) por absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA), limitados à coluna lombar, colo femoral, fêmur total ou rádio distal (33%). A **Tabela 1** resume os critérios de estratificação propostos pela OMS.

Desde então, várias são as iniciativas para padronizar o uso clínico, interpretação e prática da densitometria. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica

(SBDens), em estreita vinculação científica com a International Society for Clinical Densitometry (ISCD), vem, desde 1993, conduzindo programas de qualificação e certificação profissionais amplamente reconhecidos pela comunidade científica.

## TECNOLOGIAS PARA MEDIDAS DE MASSA ÓSSEA

Várias são as técnicas e tecnologias hoje disponíveis para medirmos a massa (ou densidade) óssea. De forma didática podemos dividir essas tecnologias conforme a parte do esqueleto medida com cada uma. Consideramos como tecnologias periféricas (**Figuras 1A e 1B**) os recursos que nos permitem medir a massa óssea no esqueleto apendicular. Fundamentalmente, o antebraço, o calcâneo, a tibia e os dedos são os principais segmentos passíveis de medidas por tais técnicas, que incluem a densitometria duo energética periférica (pDXA) e a ultrassonometria quantitativa (QUS). Apesar de serem tecnologias mais baratas, portáteis e versáteis, não permitem o diagnóstico nem o monitoramento das variações da massa óssea. A única aplicabilidade que possibilitam é a avaliação prognóstica do risco de fraturas.

Técnicas centrais (**Figuras 2A e 2B**) incluem a densitometria de dupla emissão de raios-x e a tomografia computadorizada quantitativa (QCT), que possibilitam, fundamentalmente, a avaliação da densidade mineral óssea no esqueleto central e axial como coluna, pelve e quadril. Esses segmentos guardam melhor correlação com os quadros fisiopatológicos da osteoporose. Embora a QCT permita avaliação de segmentos axiais, a única

**Tabela 1** – Critérios de diagnóstico operacional da OMS<sup>(1)</sup>.

<b>T-score</b>	<b>Classificação</b>	<b>Observação</b>
Igual ou superior a -1.0 DP	Normal	
Entre -1.0 e -2.5 DP	Baixa massa óssea	O sinônimo "osteopenia" vem sendo gradualmente substituído pela expressão "baixa massa óssea"
Igual ou inferior a -2.5 DP	Osteoporose	
Igual ou inferior a -2.5 DP e fratura prevalente	Osteoporose estabelecida	

tecnologia validada para diagnóstico, monitoramento e avaliação do risco de fraturas em coluna e quadril é a DXA, sendo, desta forma, reconhecida como padrão ouro para diagnóstico e monitoramento da osteoporose e seu tratamento.

### INDICAÇÕES PARA USO DA DENSITOMETRIA ÓSSEA

Desde o final dos anos 1990, as sociedades científicas envolvidas com o tema mantêm programa de revisão dos aspectos ligados à prática da densitometria de forma a atualizá-lo sempre que novas evidências científicas assim o exigirem. Com respeito às indicações, reproduzimos na **Tabela 2** os aspectos reconhecidos internacionalmente como indicações para a realização de exames de densitometria (DXA)<sup>(2)</sup>.

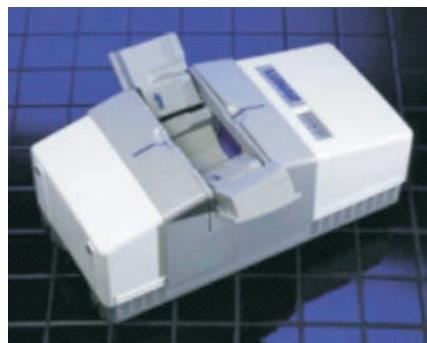
De forma geral, as indicações para a realização de exames de densitometria obedecem aos critérios gerais para toda propedêutica médica à medida que sua realização se justifique sempre que informações sobre a densidade mineral óssea e suas variações puderem influenciar na decisão médica de conduta clínica, intervenções terapêuticas (farmacológicas ou não), sua interrupção ou, ainda, modificações da abordagem em curso.

### APLICABILIDADES DA DENSITOMETRIA (DXA)

A densitometria possui três aplicabilidades propedêuticas fundamentais: avaliação (prognóstica) do risco de fraturas, diagnóstico operacional da osteoporose e monitoramento das variações da densidade óssea na osteoporose e seu tratamento.

**Figuras 1A e 1B** – Equipamentos de densitometria periférica, pDXA e pQCT<sup>(\*)</sup>.

1A



1B



<sup>(\*)</sup>Cortesia GE Lunar e Scanco Corp.

**Figuras 2A e 2B** – Equipamentos com recursos para densitometria de segmentos centrais DXA (A) e QCT (B)<sup>(\*)</sup>.

2A



2B



<sup>(\*)</sup>Cortesias de GE Medical Systems e Siemens Inc.

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DO RISCO DE FRATURAS**

A DMO é diretamente relacionada à resistência óssea em estudos biomecânicos<sup>(3)</sup>. Em condições ex-vivo essa correlação pode chegar a mais de 90%, denotando que a DMO seria, de longe, o parâmetro mais importante na determinação de resistência ou, por outro lado, fragilidade óssea. No entanto, a transposição dessa constatação para o cenário *in vivo* não é direta, uma vez que outros fatores, tais como idade, morfologia e micro e macroarquitetura óssea, condição neuromuscular, dentre outros, modulam de tal forma o risco que a DMO passa a dividir com tais fatores o controle desse risco. [Esse assunto é discutido com mais profundidade no estudo *Abordagem do risco de fratura*, páginas 42 a 44 desta publicação.]

A avaliação do risco de fraturas foi, historicamente, a primeira aplicabilidade a ser estudada por densitometria óssea. Durante os anos 1980 imaginava-se que seríamos capazes de identificar um valor (ou valores) de densidade óssea abaixo do qual todas as fraturas osteoporóticas ocorreriam. Contudo, com a evolução dos estudos sobre massa óssea e osteoporose, ficou claro que o risco de fraturas distribui-se em populações como um gradiente e nunca como limiar ou limiares. Um indivíduo com um achado DXA de -2.4 DP e outro com -2.5 DP encontram-se em faixas de classificação diagnóstica diferentes, mas apresentam, a princípio, riscos de fratura muito semelhantes. Por outro lado, um *T-score* de -2.5 e outro de -5.0 DP encontram-se na mesma faixa de classificação diagnóstica, mas o prognóstico de risco para fraturas é totalmente diferente.

Existe substancial superposição, em estudos populacionais<sup>(4)</sup>, da DMO de indivíduos com e sem fraturas, denotando a multiplicidade de fatores, além da densidade óssea, no contexto clínico.

**DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE**

Segundo a NOF<sup>(5)</sup>, a osteoporose pode ser diagnosticada pela história de fraturas por fragilidade, não importando a densidade mineral óssea medida por DXA. Essa afirmativa denuncia a diferença entre diagnóstico clínico e densitométrico.

Apesar disso, a medicina contemporânea busca, cada vez mais, abordagens preventivas. Assim, intervir individualmente baseando-se em riscos tornou-se, já há mais de meio século, a principal atribuição do médico. Queremos controlar a colesterolemia para reduzir riscos de infarto do miocárdio. De forma análoga, precisamos identificar pacientes antes que sofram fraturas por fragilidade e, para isso, o diagnóstico como proposto pela OMS<sup>(1)</sup> contribuiu de forma extremamente importante para a qualidade da assistência médica em todo o globo.

A **Tabela 1** exibe os critérios diagnósticos propostos em 1994 pela OMS, hoje utilizados como definição operacional da osteoporose. Essa definição aplica-se, fundamentalmente, a mulheres pós-menopáusicas acima dos 50 anos de idade, mas, nos últimos anos, algumas evidências tornaram possível sua aplicação a homens acima dessa idade<sup>(7, 8)</sup> e mesmo mulheres na transição menopausal<sup>(2)</sup>.

**Tabela 2** – Critérios de indicação de exames de densitometria<sup>(2)</sup>.

Mulheres a partir de 65 anos
Mulheres pós-menopausa abaixo de 65 anos com fatores de risco para fraturas
Mulheres durante a transição menopausal, com fatores de risco <sup>(*)</sup> para fraturas
Homens acima dos 70 anos
Homens abaixo dos 70 anos com fatores de risco <sup>(*)</sup> para fraturas
Adultos com fraturas por fragilidade
Adultos com condições ou doenças associadas à baixa massa óssea
Adultos em uso de medicamentos indutores de perda óssea
Qualquer candidato à tratamento (ósseo)
Qualquer pessoa em tratamento, para monitorizar sua efetividade
Pessoas para as quais sejam consideradas intervenções farmacológicas para osteoporose
Indivíduos em tratamento para osteoporose, para monitorar a eficácia do tratamento
Pessoas que não estejam realizando tratamento, nas quais a identificação de perda de massa óssea possa determinar a indicação do tratamento

<sup>(\*)</sup> Obs.: mulheres interrompendo a terapia (de reposição) hormonal devem ser consideradas para densitometria de acordo com as indicações acima.

## MONITORAMENTO DAS VARIAÇÕES DA MASSA ÓSSEA NA DOENÇA E DOS TRATAMENTOS

A maior polêmica atual das aplicabilidades densitométricas é o monitoramento das variações da densidade óssea. A literatura é consistente em afirmar que pequenos ganhos de densidade óssea estão relacionados a reduções proporcionalmente maiores na ocorrência de fraturas em estudos prospectivos. Contudo, esses estudos demonstram que a estabilidade densitométrica também está, em regra, associada a reduções de riscos<sup>(6)</sup>. Tal constatação abre uma discussão acadêmica importante, porém de pouco cunho prático.

Na prática médica, tratamentos para doenças crônicas pressupõem, dentre outros, quesitos indispensáveis como expectativa de eficácia, indicadores de resposta e aderência ao tratamento. Em osteoporose, tais elementos são impactados de forma extremamente positiva e até determinante pela realização de estudos seriados desde que sejam observados os requisitos e limites técnicos do método e, não menos importante, as expectativas de variações na densidade óssea proporcionadas pelas diferentes intervenções terapêuticas disponíveis.

De acordo com as posições oficiais internacionalmente adotadas correntemente<sup>(2)</sup>, deve-se repetir exames de densitometria após um ano de iniciadas as abordagens clínicas para que se possa certificar a eficácia da opção adotada. Objetiva-se, em geral, a estabilidade antes do ganho de densidade óssea, como indicador de eficácia. A construção dessa expectativa com os pacientes é de fundamental importância para evitar que eles esperem por ganhos substanciais já num primeiro exame de monitoramento, fato que só é verificado em uma parte dos pacientes. Não perder deve ser o objetivo maior ao se estabelecer uma abordagem terapêutica.

Depois de confirmada a eficácia, é possível espaçar outras avaliações para cada dois ou três anos, de acordo com o juízo clínico.

Algumas situações clínicas podem requerer exames de monitoramento em períodos mais reduzidos como, por exemplo, em pacientes em uso de corticoterapia<sup>(2)</sup> e em crianças e adolescentes com baixa massa óssea em tratamento.

## PRECISÃO E VERACIDADE: TERMOS INDISPENSÁVEIS

Para que a densitometria possa ser utilizada adequadamente para o monitoramento, termos como precisão e

veracidade devem ser exercitados pelo serviço de densitometria. Em poucas linhas, define-se veracidade como a habilidade de um método medir o que se propõe. Não temos como medir a veracidade da densitometria *in vivo*, mas alguns procedimentos de controle de qualidade específicos devem ser conduzidos pelo serviço para garantir esse fundamento.

Precisão, por outro lado, refere-se à habilidade do método de repetir os valores quando medidas repetidas são realizadas. Em outras palavras, erro de precisão pode ser entendido como a dispersão de valores ao redor de uma média obtida em medidas repetidas. Especialmente em densitometria, erros de precisão podem ser causados por problemas nos equipamentos, mas, com grande frequência, são pela intervenção humana, que se inicia com o operador de densitômetro e sua técnica de posicionamento e aquisição das imagens e termina nas mãos do médico densitometrista de quem depende a interpretação das imagens, determinação das áreas de interesse para cálculo densitométrico e escolha dos sítios de interesse.

Em resumo, ambos os princípios são fundamentais em todo o escopo de aplicação da DXA, mas veracidade é especialmente importante no diagnóstico, enquanto da precisão dependerá, de forma inofável, o monitoramento.

## INTERPRETAÇÃO DA DENSITOMETRIA

Em linhas gerais, os resultados dos exames de densitometria são apresentados de forma bastante didática. No entanto, da mesma forma que ocorre em virtualmente todos os métodos propedêuticos, sua interpretação depende diretamente das correlações clínicas estabelecidas para cada caso em particular.

Os parâmetros apresentados em exames densitométricos (**Figura 3A**), independente de marca ou modelo, são:

### Valores absolutos

- Densidade mineral óssea (DMO)
- Conteúdo mineral ósseo (CMO)
- Área calculada

### Valores comparados aos referenciais de normalidade

- *T-score*
- *Z-score*

*T-score* representa o número de desvios padrão que o resultado de DMO medido no paciente se distancia da

média considerada normal para os referenciais de normalidade utilizados no equipamento/serviço em questão.

*Z-score*, por outro lado, representa o número de desvios padrão que, resultados de DMO, distanciam-se da média esperada para a idade do paciente em questão (e em alguns casos também para a etnia e peso).

Esses valores são apresentados na forma de gráficos que reúnem visualmente os valores e suas comparações referenciais, sintetizando os resultados de forma bastante didática (**Figura 3B**).

Em mulheres pós-menopáusicas e homens acima dos 50 anos de idade, o *T-score* é utilizado na interpretação de exames DXA. Também em mulheres na transição meno-pausal, de acordo com o juízo clínico, poderá ser utilizado o *T-score* como referência diagnóstica.

Já em mulheres no menácre e homens antes dos 50 anos de idade, o *Z-score* passa a ser a melhor referência

diagnóstica onde um *Z-score* igual ou inferior a -2.0 DP é definido como "abaixo do esperado para a faixa etária" e *Z-scores* acima dos -2.0 DP como "dentro dos limites esperados para a idade".

Em todos os casos o termo osteopenia pode ser utilizado, mas "baixa massa óssea (para a idade)" deve ser preferido, pois indivíduos jovens com baixa DMO não apresentam necessariamente, elevado risco de fraturas.

Para o propósito do cálculo do *Z-score*, a etnia definida pelo próprio paciente deve ser utilizada.

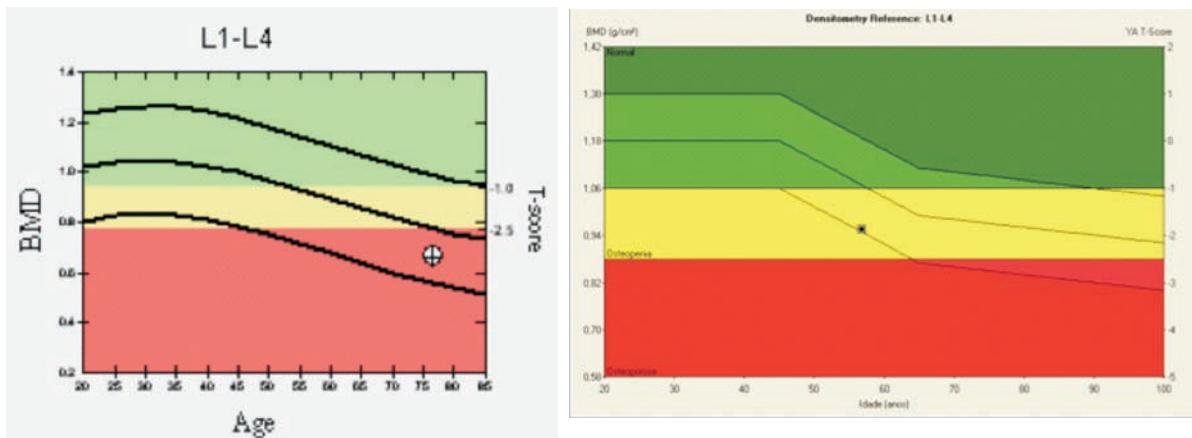
A osteoporose não pode ser diagnosticada em homens saudáveis com menos de 50 anos ou mulheres saudáveis antes dos 40 anos de idade fundamentando-se apenas em critérios de DMO; no entanto, se houver uma causa secundária estabelecida (por exemplo, uso crônico de corticosteroides), o termo osteoporose e osteopenia podem ser utilizados.

**Figuras 3A e 3B** – Tabelas de resultado (3A) e gráficos dos equipamentos Hologic e GE, respectivamente, exibindo resultados de densitometrias.

3A

Densitometria						Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T- score	Z- score
<b>Region</b>	<b>BMD (g/cm²)</b>	<b>BMC (g)</b>	<b>Area (cm²)</b>	<b>YA</b>	<b>AM</b>						
Colo	0.725	2.79	3.84	-2.2	-0.6						
Colo Sup	0.618	1.19	1.93	-1.7	-0.1						
Colo Inf	0.834	1.60	1.92	-	-						
Wards	0.508	0.83	1.64	-3.1	-1.0						
Trocânter	0.586	5.67	9.67	-2.3	-1.0						
Diáfise	0.875	11.12	12.70	-	-						
<b>Total</b>	<b>0.747</b>	<b>19.58</b>	<b>26.21</b>	<b>-2.1</b>	<b>-0.7</b>						

3B



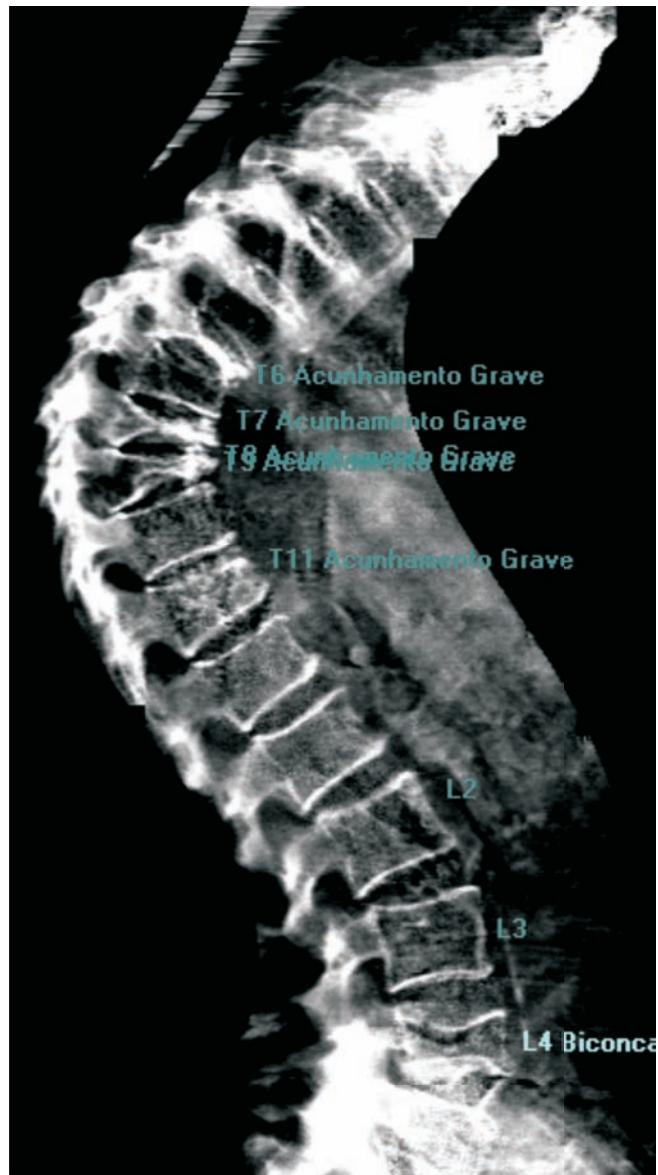
## ESCOLHA DOS SÍTIOS DE INTERESSE CLÍNICO

A evolução dessa ciência já provou que qualquer sítio ósseo medido possibilita avaliações prognósticas de risco de fraturas. No entanto, na prática clínica alguns sítios (assim como algumas tecnologias) são melhores que outros para diagnóstico, monitoramento e, mesmo, para avaliação de risco.

Em geral, em praticamente todos os pacientes adultos ( $> 20$  anos) devem ser medidos, de rotina, a coluna

lombar (segmento L1-L4, sempre que possível) e o quadril (colo femoral e fêmur total). Em alguns pacientes, poderá ser necessário acrescentarmos outros sítios como, por exemplo, o corpo inteiro (em crianças e adolescentes, para as quais o uso do fêmur não é validado ou para avaliação da composição corporal\*) ou o antebraço (no hiperparatireoidismo primário, obesidade e como recurso adicional se a coluna lombar ou os quadris não puderem ser medidos).

**Figura 4** – Imagem de VFA produzida em abordagem lateral da coluna dorsal e lombar.



Em uma análise mais ampla, pode-se dizer que a escolha do(s) sítio(s) a ser(em) medidos depende de fatores como:

- o tipo de osso
- a idade do paciente
- o peso do paciente
- a provável etiologia da osteoporose
- a tecnologia/equipamento disponível
- a finalidade do exame
- a disponibilidade da tecnologia

Para monitoramento em adultos, a coluna lombar, ainda que em pacientes com osteoartrose e, sobretudo, o fêmur total, são os sítios mais importantes a serem medidos.

Já para o diagnóstico da osteoporose, o colo femoral parece ser mais útil que o fêmur total, na maioria dos pacientes. De qualquer forma, recomenda-se utilizar, para essa finalidade, o valor de *T-score* mais baixo entre coluna lombar, fêmur total, colo femoral (e antebraço – rádio 33%, quando disponível).

## OUTRAS APLICABILIDADES DA DENSITOMETRIA

Nos últimos anos novos campos de interesse para a densitometria vêm sendo desenvolvidos, como, por exemplo, as técnicas de avaliação de sarcopenia, composição corporal, além de outros recursos para avaliação de calcificações vasculares aórticas, do osso periprotético, dentre outros. No entanto, o recurso que atualmente mais vem se destacando é o que se convencionou chamar de avaliação de fraturas vertebrais (VFA) (**Figura 4**). Tal recurso se baseia na capacidade de os novos equipamentos DXA obterem imagens em projeção lateral da coluna dorso-lombar e proporcionar condições para a identificação de deformidades vertebrais. Devido aos baixíssimos índices de diagnóstico dessas fraturas<sup>9,10</sup>, mesmo quando radiografias são realizadas<sup>11</sup>, ainda hoje – e como serviços de densitometria concentram para estudos densitométricos uma população especialmente de risco –, a utilização da VFA em combinação com a DXA possui grande potencial para ampliar a avaliação complementar e permitir melhor identificação de indivíduos para os quais os tratamentos devem ser oferecidos, otimizando ainda mais a utilização dos recursos de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series. No 843; WHO, Geneva and Kanis JA, et al. J Bone Miner Res. 1994; 9:1137-41.
2. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, et al. 2008 Official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry – SBDens. Arq Bras endocrinol metab. 2009;53(1),107-12.
3. Fogelman I , Blake GM. Bone Densitometry; an update. Lancet. 366:2068-70.
4. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. Lancet. 1993; 341:72-5.
5. National Osteoporosis Foundation. Physicians Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2008. [www.nof.org](http://www.nof.org).
6. Wasnich RD, Miller PD. J Clin Endo Metab. 2000;85(1): 231-6.
7. De Laet CE, Van der Klift M, Hofman A, et al. Osteoporosis in men and women: A story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. J Bone Miner Res. 2002; 17:2231-6.
8. Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. InterimReport and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporos Int. 1999;10:259-64.
9. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. 3rd J Bone Miner Res. 1992 Feb;7(2):221-7.
10. Middleton ET, Steel SA. Osteoporos Int. 2008 Aug;19(8): 1167-73.
11. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, et al. Osteoporos Int 2000;11:577-82.

# Abordagem do risco de fratura

Cristiano A. F. Zerbini, Sergio Ragi Eis

Baixa massa óssea medida pelo exame de densitometria óssea (*T-score*) é um dado objetivo importante para o diagnóstico de osteoporose em pacientes que não tiveram fratura. Baixa densidade mineral óssea (DMO) é, isoladamente, o melhor preditor do risco de fratura. Uma metanálise de 19 estudos com mais de 50 mil indivíduos mostrou que o risco de fratura aumenta de 1,5 a 3 vezes para cada diminuição do desvio padrão (DP) do *T-score* na DMO<sup>(1)</sup>. Os valores obtidos na DMO para o *T-score* estimam fratura da mesma forma que a medida da pressão arterial estima o acidente vascular cerebral e com maior sensibilidade que a dosagem do colesterol sérico prediz infarto do miocárdio<sup>(1)</sup>.

Embora a determinação da DMO em um local do esqueleto possa também estimar fraturas em outros locais, a sensibilidade da DMO como estimador do risco de fratura em um determinado local (por exemplo, quadril, coluna, rádio distal) melhora se sua medição for feita no próprio local. O maior coeficiente de risco é demonstrado no quadril onde uma diminuição de 1 DP no *T-score* aumenta o risco de fratura em 2,6 vezes<sup>(1)</sup>. Assim, um indivíduo com *T-score* de -2 no quadril terá um risco estimado de fratura no quadril de 2,6<sup>2</sup>, ou seja, mais que seis vezes o risco em relação a um indivíduo com *T-score* de 0 DP. Para a coluna, este coeficiente de estimativa é menor (1,6) e se um indivíduo apresentar, por exemplo, um *T-score* de -3 na DMO de L1-L4, seu risco calculado para fraturas de quadril será de 1,6<sup>3</sup> em relação a um indivíduo com *T-score* de 0 DP no mesmo local. Os riscos avaliados nestas duas comparações são denominados riscos relativos (RR) sitiospecíficos, pois a comparação é feita entre a diferença nos riscos dos *T-scores* de dois pacientes (um relativo ao outro). Mesmo levando em conta que o *T-score* seja de grande auxílio na tomada da decisão clínica, seu papel como elemento para estimativas do risco de fraturas depende fortemente de como seus valores são interpretados. Embora a definição operacional densitométrica adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico da osteoporose seja uma DMO menor que 2,5 desvios-padrão abaixo do pico estimado de massa óssea (*T-score* ≤ -2,5), a maioria das fraturas (número absolu-

to) ocorre em mulheres com *T-score* maior que -2,5<sup>(2)</sup>. O *T-score* obtido na densitometria óssea pode ter também diferentes interpretações quando utilizado para avaliar o risco de fratura em pacientes com idades diversas. O valor do *T-score* obtido em uma mulher com 50 anos de idade tem implicações diferentes na avaliação do risco de fratura quando comparado ao mesmo valor em uma mulher de 80 anos. Para um mesmo valor de DMO, uma idade mais avançada torna-se um melhor preditor do risco de fratura. As razões pelas quais a idade aumenta o risco para fraturas ainda não estão bem definidas, porém, fatores contribuintes incluem uma maior probabilidade de quedas e alterações na qualidade óssea (por exemplo, maturação do colágeno, perda da organização da microarquitetura óssea). Uma fratura prévia por fragilidade também é um fator de risco independente da DMO para novas fraturas<sup>(3)</sup>. Estudos populacionais e avaliações dos braços "placebo" dos ensaios clínicos farmacológicos demonstraram que uma fratura de quadril prévia dobra o risco de nova fratura de quadril e uma fratura vertebral prévia aumenta de 4 a 19 vezes o risco de nova fratura vertebral.

A combinação do *T-score* com riscos adicionais para fratura (por exemplo, idade, fratura prévia por fragilidade) é mais sensível para a predição do risco de fratura que a predição obtida apenas com a determinação isolada de baixa massa óssea. Vários estudos foram realizados para identificar fatores de risco clínicos capazes de identificar pacientes com maior probabilidade de fratura. Esses riscos estão sumarizados na **Tabela 1**. Em anos recentes metanálises, que incluíram grandes estudos populacionais, identificaram fatores de risco clínicos com melhor sensibilidade para a identificação de pacientes com maior risco de fratura associados ou não ao uso da DMO<sup>(4)</sup>:

1. Fratura prévia – fratura prévia ocorrendo na vida adulta (> 40 anos) espontaneamente ou fratura após um trauma que, em um indivíduo saudável, não resultaria em fratura.
2. Fratura de quadril em familiares – história de fratura de quadril em mãe ou pai do paciente.

3. Tabagismo – uso corrente de tabaco.
4. Glicocorticoides – exposição a glicocorticoides orais por três meses ou mais em uma dose de prednisolona de 5 mg/dia ou mais (ou doses equivalentes de outros glicocorticoides).
5. Artrite reumatoide – com diagnóstico confirmado por médico.
6. Osteoporose secundária – presença de doença fortemente associada com o desenvolvimento da osteoporose. Inclui: diabetes tipo I, osteogênese imperfeita em adultos, hipertireoidismo duradouro não tratado, hipogonadismo ou menopausa prematura (< 45 anos), má nutrição crônica ou má absorção ou doença hepática crônica.
7. Álcool (três ou mais unidades/dia) – uma unidade de álcool varia levemente em diferentes países entre oito e dez gramas de álcool. Isto é equivalente a um copo padrão de cerveja (285 ml), uma medida simples de um coquetel (30 ml), um copo médio de vinho (120 ml), ou uma medida de um aperitivo (60 ml).

Estes sete fatores de risco foram utilizados por um painel de *experts* da OMS encabeçado pelo professor John Kanis para elaborar o modelo de cálculo do “risco absoluto de fratura” de um indivíduo por dez anos após sua avaliação clínica, com ou sem o uso da DMO. Este projeto foi denominado Frax. Os principais objetivos da elaboração deste novo instrumento de análise foi a incorporação de fatores de risco que possam dar informação significante sobre a probabilidade de fraturas além das obtidas com a DMO e a idade. O Frax é, na prática, um programa informatizado que pode ser acessado via internet ([www.shef.ac.uk/frax](http://www.shef.ac.uk/frax)) e calcula, após dados os sete fatores de risco e a DMO do quadril, a probabilidade individual (risco absoluto), nos próximos dez anos, de uma fratura de quadril ou uma fratura maior por osteoporose. Uma fratura maior por osteoporose é conceituada como uma fratura clínica vertebral, uma fratura do quadril, do antebraço ou do úmero. A utilização do Frax permite calcular o risco absoluto de fratura incorporando riscos clínicos à densitometria, o que o torna muito mais sensível que o risco baseado apenas na densitometria. Nos locais onde o densitômetro não esteja disponível, a DMO pode ser substituída pelo índice de massa corpórea (IMC) para a composição do Frax. Para determinação do risco absoluto de fratura de um indivíduo no período subsequente de

**Tabela 1** – Fatores clínicos associados à maior probabilidade de osteoporose e fratura.

#### Constitucional ou genético

Etnicidade branca ou asiática  
Hereditariedade – história familiar (mãe) de fraturas  
Pequena estrutura corpórea  
Maior comprimento axial do fêmur  
Menopausa prematura (<45 anos)  
Menarca tardia

#### Estilo de vida e nutrição

Nuliparidade  
Amenorreia secundária prolongada  
Fumo  
Ingestão excessiva de álcool  
Inatividade  
Imobilização prolongada  
Nutrição parenteral prolongada  
Baixo peso

#### Problemas médicos

Anorexia nervosa  
Má absorção devido a doenças gastrointestinais e hepatobiliares  
Hiperparatiroidismo primário  
Tirotoxicose  
Hipogonadismo primário  
Prolactinoma  
Hipercortisolismo  
Osteogênese imperfeita  
Artrite reumatoide  
Doença pulmonar obstrutiva crônica  
Doenças neurológicas crônicas  
Insuficiência renal crônica  
Mastocitose  
Diabetes tipo 1  
Pós-transplante

#### Drogas

Costicosteroides em uso crônico  
Terapêutica excessiva de reposição para tiroide  
Anticoagulantes  
Quimioterapia  
Agonistas ou antagonistas do GnRH  
Anticonvulsivantes  
Uso crônico de antiácidos ligantes do fosfato

dez anos (período escolhido pelo painel devido à possível duração de um tratamento e os benefícios que perduram após a descontinuação deste), é necessário saber o risco de base para fraturas na população onde este indivíduo está inserido. Por convenção, a população escolhida pelo painel da OMS foi a do país onde vive o indivíduo. Assim, se na população de um país ficar estabelecido, após estudos nacionais observacionais de prevalência de fraturas, que o risco de base para fraturas de quadril é 0,05%, então o risco absoluto de fratura para um indivíduo com um *T-score* de -2 (exemplo dado acima) será de 0,34% ( $2,6^2 \times 0,05$ ), que pode ser considerado um risco absoluto baixo. Desta forma, o instrumento Frax só pode ser utilizado para

a avaliação do risco absoluto de fratura em indivíduos de um determinado país após a realização de estudos populacionais que estabeleçam o risco de base de fraturas para aquela população nacional onde os indivíduos estão inseridos. Estes estudos precisam ser publicados e aceitos pelo painel da OMS antes de serem validados para o uso do Frax. No Brasil, estes estudos ainda estão em elaboração e, portanto, o Frax ainda não deve ser usado em nosso País. Embora em nosso meio este instrumento ainda não possa ser usado, a avaliação dos fatores de risco citados acima deve ser feita pelo médico e estes fatores devem ser incorporados clinicamente à idade e ao resultado da DMO para uma decisão terapêutica individualizada.

## REFERÊNCIAS

1. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254-9.
2. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2787-93.
3. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:721-39.
4. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group: 2008 Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, Sheffield, UK.

# Avaliação laboratorial de pacientes com osteoporose

Patricia Dreyer, Jose Gilberto Vieira

O hipoestrogenismo no período da menopausa, a perda óssea involucional, fatores genéticos e menor pico de massa óssea são responsáveis pela maioria dos casos de osteoporose. No entanto, uma avaliação laboratorial osteometabólica deve ser realizada em todo paciente que procura avaliação médica por redução da densidade mineral óssea (DMO) ou pela presença de fratura por fragilidade, já que causas secundárias identificáveis estão presentes em parte substancial desses indivíduos<sup>[1,2]</sup>. Uma anamnese abrangente associada ao exame clínico cuidadoso constitui o principal instrumento para guiar a escolha dos exames laboratoriais.

A triagem inicial sugerida inclui as seguintes avaliações laboratoriais:

- Hemograma: a presença de anemia pode estar relacionada ou a doença celíaca ou a mieloma múltiplo.
- Cálculo total ou ionizado: hipercalcemia secundária a hiperparatiroidismo primário ou neoplasias. Níveis de cálcio no limite inferior da normalidade ou hipocalcemia podem sugerir hipovitaminose D ou doenças disabsortivas. A disponibilidade de metodologias automatizadas com alta precisão faz que as vantagens da medida do cálcio ionizado se limitem a indicações pontuais (acidose metabólica, hipoproteinemia importante).
- Calciúria de 24 h: o aumento da excreção urinária de cálcio é definido por valores acima de 250 mg/dia para mulheres ou acima de 300 mg/dia para homens numa dieta normal em cálcio. Aumentos significativos podem estar relacionados a condições de hipercalcemia (hiperparatiroidismo primário) ou a normocalcemia (hipercalciúria idiopática por defeito tubular renal). A relação cálcio/creatinina em amostra de urina isolada também pode ser utilizada. Valores acima de 0,20 sugerem hipercalciúria. Hipocalciúria (menos 100mg/dia) sugere hipovitaminose D ou baixo aporte de cálcio na dieta, exceto em pacientes em uso de diuréticos tiazídicos, que aumentam a reabsorção tubular de cálcio e reduzem a calciúria secundariamente.

- Creatinina: elevação da creatinina indica insuficiência renal, pode acompanhar o mieloma múltiplo, além da osteodistrofia óssea do renal crônico que pode se apresentar como osteoporose.
- TSH: o hipertiroidismo, ainda que subclínico, pode estar associado à perda óssea e a maior risco de fraturas, especialmente em mulheres na pós-menopausa<sup>[3]</sup>.
- Dosagem de 25OH vitamina D: a avaliação do *status* de vitamina D sérica é feita pela dosagem de 25OH vitamina D circulante. Esses níveis refletem melhor as reservas corporais. Esta dosagem deve ser realizada sempre que possível já que a hipovitaminose pode estar presente mesmo com cálcio, PTH e calciúria normais<sup>[4,5]</sup>. A dosagem do metabólito ativo, a 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D, deve ser limitada às raras circunstâncias onde um problema de síntese excessiva seja a causa de hipercalcemia, ou um déficit de síntese seja a razão de hipocalcemia.

Alterações nos exames iniciais de triagem ou história clínica sugestiva podem demandar investigações adicionais como:

- Dosagem de PTH em pacientes com hipercalcemia ou hipercalciúria.
- Eletroforese de proteínas na suspeita de mieloma múltiplo.
- Pesquisa de doença celíaca em pacientes com anemia e/ou hipovitaminose D.
- Avaliação da função gonadal com a dosagem de FSH, LH, prolactina e estradiol em mulheres com baixa massa óssea na pré-menopausa e dosagem de testosterona, FSH, LH e prolactina em homens com osteoporose.
- Teste de supressão (por exemplo, cortisol após 1 mg de dexametasona) em casos com suspeita clínica de síndrome de Cushing.
- Gasometria venosa e exame de urina na suspeita de tubulopatias e acidose sistêmica.
- Biópsia óssea em casos selecionados, em especial naqueles em que a história clínica, exame físico e exames laboratoriais não justificam o quadro de osteoporose.

Além da pesquisa de causas secundárias, a avaliação de pacientes com osteoporose pode incluir dosagem de marcadores da remodelação óssea (MRO).

O processo de reabsorção e formação ósseas (conhecido como remodelação) está geralmente acoplado. Dessa forma, uma ativação dos osteoclastos é seguida de estímulo para atividade de síntese de matriz óssea e posterior mineralização pelos osteoblastos. No período da menopausa, a taxa de reabsorção supera a de formação com consequente redução da quantidade e qualidade ósseas. A atividade metabólica dos osteoblastos e osteoclastos gera produtos específicos (marcadores de formação e de reabsorção ósseas) que podem ser dosados no soro ou urina na tentativa de espelhar essa dinâmica entre as duas células.

São marcadores de formação óssea: a osteocalcina, fosfatase alcalina osseoespecífica (FAO) e o pró-peptídeo terminal do colágeno tipo I (PINP). Todos são dosáveis no soro.

Já as moléculas marcadoras da reabsorção óssea estão representadas pelos produtos da degradação do colágeno tipo I: a piridinolina, deoxipiridinolina e as moléculas interligadoras do fragmento amino (NTX) ou carboxiterminais (CTX) do colágeno. Esses fragmentos refletem a degradação do colágeno maduro após ação osteoclástica. Alguns são dosáveis no soro e outros na urina.

Os pacientes com osteoporose exibem, em média, níveis mais altos de marcadores da remodelação óssea quando comparados a controles normais. Esse dado reforça o conceito de que na maioria dos casos de osteoporose o turnover ósseo encontra-se aumentado. Além disso, níveis mais altos de marcadores correlacionam-se inversamente com a DMO.

Como exemplo, a dosagem do NTX urinário foi realizada em aproximadamente 900 pacientes (homens e mulheres com e sem reposição estrogênica), encontrando-se uma correlação negativa entre a DMO e os maiores níveis de excreção do NTX<sup>6</sup>.

A dosagem de marcadores também pode ser usada na tentativa de prever a velocidade de perda óssea já que medidas da densitometria seriadas devem ter, no mínimo, um ano de intervalo. A avaliação de 1.044 mulheres idosas em estudo coorte prospectivo demonstrou que as pacientes com níveis mais altos de marcadores sofreram maiores perdas na densitometria<sup>7</sup>. Sugere-se

também que possa existir relação entre o risco de fratura (vertebral e não vertebral) e níveis elevados desses marcadores tanto em mulheres pós-menopausadas quanto em homens, independentemente da massa óssea<sup>8,9</sup>. No entanto, embora a maioria dos estudos epidemiológicos sugira que uma maior remodelação óssea constitua fator de risco independente de fraturas, a definição de ponto de corte determinado e a utilização de um marcador específico ainda não foram estabelecidas para individualizar esse risco.

Atualmente, a maior aplicação prática da dosagem dos marcadores está na avaliação da eficácia e monitorização do tratamento de pacientes portadores de osteoporose. A resposta desses marcadores vai depender do mecanismo de ação da droga utilizada.

Agentes antirreabsortivos como os bisfosfonatos levam a uma rápida redução dos marcadores de reabsorção (1-3 meses) seguida de estabilização e posterior redução dos marcadores de formação óssea (mecanismos acoplados). Já agentes anabólicos como a teriparatida induzem o aumento dos marcadores de formação e posteriormente aumento dos de reabsorção. Por exemplo, uma redução do NTX urinário em mais de 40% do valor basal foi descrita como um bom preditor de menor risco de fraturas vertebrais em pacientes tratados com risedronato<sup>10</sup>. No caso da teriparatida, o aumento do PINP após três meses apresentou boa correlação com o aumento da BMD observada ao término de 18 meses de tratamento<sup>11</sup>. A monitorização da eficácia e aderência ao tratamento com bisfosfonatos utilizando os marcadores de reabsorção parece ser promissora. A queda do CTX ou NTX após três e seis meses do uso de alendronato em 30% e 50% respectivamente correlacionou-se a uma maior aderência ao tratamento e a uma maior efetividade da droga<sup>12,13</sup>.

Alguns cuidados na coleta e interpretação dos marcadores de remodelação óssea devem sempre ser considerados. Sempre que possível as amostras de soro devem ser preferidas em relação às de urina em função da praticidade e de um menor número de fatores interferentes. Como orientação geral, as amostras de soro devem ser coletadas em jejum e no início da manhã. Existe uma variação circadiana dos marcadores, além de uma sensibilidade ao consumo de alimentos. Exercício, mesmo moderado, deve ser evitado nas horas que antecedem a coleta.

Os valores de referência variam de acordo com a faixa etária, e crianças e adolescentes (especialmente durante a puberdade) apresentam valores significativamente mais elevados que adultos. A ocorrência recente de fratura ou imobilização prolongada tende a elevar os marcadores de reabsorção óssea. Doenças crônicas que afetam o metabolismo ósseo também alteram a produção ou excreção dos marcadores. São exemplos: a insuficiência renal, doenças inflamatórias crônicas, hiperparatiroidismo (primário ou secundário), doença de Paget, uso crônico de corticoide, entre outras. Nesses casos, a correta interpretação dos marcadores encontra-se prejudicada.

Por fim, o conceito de variação mínima significativa é importante. Para considerar que a variação dos níveis dos marcadores possui significado biológico, é necessário variação de pelo menos 15% a 30% nos marcadores séricos como CTX, P1NP e FAO e de pelo menos 50% nos marcadores urinários. Não há ainda consenso que defina o ponto de corte, tipo e metodologia ideal para utilização de MRO. No entanto, a dosagem do CTX sérico vem sendo adotada com maior frequência por sua praticidade, menor variação pré-analítica, custo e disponibilidade. A interpretação dos resultados deve ser sempre individualizada considerando-se o contexto clínico de cada paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, et al. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994;15:551.
2. Khan AA, Syed Z. Bone densitometry in premenopausal women: synthesis and review. *J Clin Densitom*. 2004;7:85.
3. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. *Thyroid*. 2003;13:585.
4. Sahota O, Mundey MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in post-menopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004;35:312.
5. Chen JS, Sambrook PN, March L, et al. Hypovitaminosis D and parathyroid hormone response in the elderly: effects on bone turnover and mortality. *Clin Endocrinol*. 2008; 68:290.
6. Schneider DL, Barrett-Connor EL. Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med*. 1997;157:1241.
7. Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P, et al. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2622.
8. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res*. 1996;11:1531.
9. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1813.
10. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1051.
11. Lane N, Sanchez S, Genant HK, et al. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone induced spinal bone mineral density gains in post-menopausal women with glucocorticoid induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:434.
12. Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000;66:100.
13. Ravn P, Hosking D, Thompson D, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2363.

# Osteoporose masculina

Cristiano A. F. Zerbini, Maria Guadalupe B. Pippa

## INTRODUÇÃO

Osteoporose, uma doença metabólica caracterizada por baixa massa óssea, deterioração da microarquitetura do tecido ósseo e aumento da suscetibilidade a fraturas, é comumente vista como um problema de saúde feminino. Essa visão tem fundamentos: as mulheres têm densidade mineral óssea menor que a dos homens, tem vida mais longa que os homens e perdem massa óssea mais rapidamente que os homens, principalmente após a menopausa, devido à diminuição acentuada dos níveis séricos de estrógeno. Entretanto, nos últimos 15 anos a osteoporose no homem tem sido reconhecida como um problema de saúde pública devido à ocorrência cada vez maior de fraturas por fragilidade. Cerca de 30% de todas as fraturas de quadril ocorrem em homens<sup>(1)</sup>.

Estudos recentes mostram que a probabilidade de ocorrer uma fratura por fragilidade do quadril, vértebra ou punho em homens caucasianos após os cinquenta anos, pelo resto de suas vidas, situa-se em torno de 13%, sendo 40% nas mulheres<sup>(2)</sup>. Os homens apresentam perda de massa óssea e fraturas tardivamente em relação às mulheres. No Brasil, publicou-se estudo relativo à massa óssea em homens com idade de 50 anos ou mais demonstrando que a perda de massa óssea no colo femoral foi significativamente maior com idade de 70 a 79 anos<sup>(3)</sup>. Após os 50 anos de idade as fraturas por osteoporose são duas a três vezes mais comuns em mulheres que em homens. Com o avançar da idade as fraturas de quadril se tornam mais frequentes, aproximando a incidência entre os dois sexos. Dos 85 aos 89 anos essas fraturas compõem cerca de 33% de todas as fraturas por fragilidade no homem e 36% nas mulheres.

Embora homens mais idosos tenham maior risco de fratura, cerca de metade das fraturas de quadril ocorrem antes dos 80 anos de idade<sup>(4)</sup>. A expectativa de vida está aumentando para ambos os性os no Brasil e em todo o mundo, porém em uma velocidade maior para homens que para mulheres. Dados recentes mostram que o Brasil tem 11.422 idosos com mais de cem anos de idade. Desse total, 7.950 são mulheres e 3.472 são homens<sup>(5)</sup>. Em 2000, estimou-se a ocorrência de 424 mil fraturas de quadril em

homens em todo mundo e para 2025 projeta-se a ocorrência de 800 mil, o que representa um incremento de 89% em 25 anos<sup>(1)</sup>. A morbidade e a mortalidade associadas a fraturas de quadril e vértebra parecem ser maiores no homem que na mulher, o que pode estar associado à maior presença de comorbidades e menor expectativa de vida no homem. Mais homens morrem após o primeiro ano da fratura de quadril que mulheres<sup>(6)</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DA PERDA ÓSSEA NO HOMEM

O desenvolvimento do esqueleto mostra algumas diferenças entre sexos. Homens produzem ossos apendiculares mais longos e largos com um córtex mais espesso que as mulheres. Após o nascimento, o padrão de crescimento ósseo é diferente para ossos apendiculares (braços e pernas) e axiais (coluna). O crescimento acelerado do esqueleto antes da puberdade se deve muito mais ao desenvolvimento das pernas que da coluna em ambos os sexos. Assim, o aparecimento da puberdade, normalmente mais tardio em meninos que em meninas, resulta em ossos masculinos mais longos<sup>(7)</sup>. Também durante o período peripubertal há aumento da espessura cortical por maior formação de osso periostal em meninos. Nesse período, o osso feminino tem menor formação periostal, porém maior aposição endocortical; em outras palavras, o osso masculino cresce mais "por fora" e o osso feminino mais "por dentro". Andrógenos, hormônio de crescimento (GH) e fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1) estimulam a aposição periostal em homens, enquanto nas mulheres os estrógenos inibem esta aposição, tornando os ossos longos mais estreitos em mulheres que em homens<sup>(8)</sup>. A aposição endosteal em mulheres é, provavelmente, dependente da ação estrogênica. Devido ao maior desenvolvimento muscular no sexo masculino, há posterior aposição de osso cortical em ossos longos, o que aumenta ainda mais sua resistência à torção. Os homens atingem um pico de massa óssea 8% a 10% maior que as mulheres, sendo este mais um fator determinante de proteção masculina contra fraturas.

A perda de massa óssea trabecular e a perda de massa óssea cortical, que progredem com o envelhecimento,

iniciam-se em fases diferentes para os homens. A perda de massa óssea trabecular inicia-se já no adulto jovem enquanto a perda de osso cortical é mais tardia, ocorrendo, com maior frequência, após os 50 anos<sup>9</sup>. A perda óssea masculina mais intensa associada ao aparecimento de fraturas ocorre após os 70 anos de idade<sup>10</sup>.

A diminuição da massa óssea trabecular em homens e mulheres é semelhante em quantidade, mas apresenta padrões distintos. No homem, embora as trabéculas se tornem mais finas, sua conectividade é mais bem preservada, enquanto nas mulheres predominam as cavidades de reabsorção com perda de trabéculas e conectividade<sup>11</sup>. Como resultado final, a superfície total trabecular diminui menos em homens que em mulheres. O afinamento das trabéculas no homem está associado à diminuição da formação óssea enquanto a perda de trabéculas e conectividade nas mulheres parece estar relacionada à aceleração da reabsorção óssea pela queda dos níveis de estrógeno circulantes<sup>12</sup>. A preservação do número de trabéculas explica em parte o menor risco de fraturas no homem em relação à mulher. Homens com osteoporose e fraturas têm maior perda de conectividade trabecular que homens com osteoporose, porém, sem fraturas<sup>13</sup>. No osso cortical, com o avançar da idade, há maior aposição periostal no homem que na mulher, enquanto a perda endosteal na cavidade medular é semelhante nos dois sexos. A formação óssea periostal no homem aumenta o diâmetro do osso e compensa a perda endosteal. O resultado final é uma melhor manutenção da área cortical, conferindo maior resistência óssea no osso masculino<sup>14</sup>.

Andrógenos e também estrógenos são importantes no desenvolvimento e manutenção da massa óssea no homem. Como se viu, andrógenos ocupam papel importante na aquisição de massa óssea, particularmente na expansão do periôsteo e aumento do diâmetro do osso, assim como no desenvolvimento da massa muscular com consequente aumento da massa óssea.

Desde a descrição de anormalidades de crescimento longitudinal do esqueleto e baixa massa óssea em um homem jovem com uma mutação inativadora do gene para receptor estrogênico<sup>15</sup> e também a posterior descrição de homens deficientes em aromatase e a produção de modelos genéticos experimentais de deficiência enzimática e hormonal, ficou mais clara a participação dos estrógenos no desenvolvimento do esqueleto no

homem. Indivíduos deficientes em aromatase tinham falta de fusão epifisária, níveis elevados de marcadores de remodelação óssea e baixa massa óssea, apesar de terem altos níveis de testosterona. Estes indivíduos responderam à terapia com estrógeno com aumento de massa óssea, mostrando o papel importante do estrógeno na regulação da remodelação óssea no homem<sup>16</sup>. Os níveis de estrógeno (estradiol) no homem são dependentes da ação da enzima aromatase sobre os andrógenos (testosterona). Apenas uma pequena fração do estradiol circulante deriva diretamente dos testículos e, portanto, a aromatização periférica dos andrógenos testiculares e adrenais tem papel importante na definição dos níveis estrogênicos no homem, principalmente no indivíduo idoso. O papel do estrógeno e sua predominância sobre o andrógeno ficou evidente na obtenção do pico de massa óssea, no desenvolvimento longitudinal do osso, na iniciação do estirão de crescimento, na fusão da placa de crescimento epifisária na puberdade, e também na velocidade de remodelação óssea no homem jovem<sup>17</sup>. As concentrações séricas estrogênicas têm também papel importante na manutenção da massa óssea no homem. Estudos transversais mostram que a densidade mineral óssea está mais diretamente relacionada aos níveis circulantes de estrógeno que de andrógeno. Homens com níveis maiores de estradiol circulante têm menores taxas de perda óssea ao longo do tempo em estudos prospectivos<sup>18</sup>. O nível de estradiol sérico de 40 pmol/L parece ser o patamar abaixo do qual a perda óssea masculina é mais intensa<sup>19</sup>. Tem-se proposto que diferenças significantes na atividade da aromatase, determinadas geneticamente, possam estar presentes entre os homens, mediando diferentes níveis de estradiol circulantes e, portanto, tendo um papel importante nas diferenças de densidade mineral óssea entre indivíduos idosos<sup>20</sup>. O entendimento da fisiopatologia da osteoporose masculina está intimamente ligado a sua classificação, como veremos a seguir.

## CLASSIFICAÇÃO

A osteoporose no homem pode ser disposta em três categorias: 1) osteoporose involucional (relacionada ao envelhecimento), 2) osteoporose idiopática (em homens jovens e de meia idade), e 3) osteoporose secundária (causada por outras doenças, medicamentos, fatores externos). Modelos de associação entre classificação

e fisiopatologia foram propostos, em anos recentes, por Khosla para as duas primeiras categorias<sup>(21)</sup>.

A osteoporose involucional é definida como a que ocorre em homens com mais de 60 anos de idade. Embora homens idosos não tenham uma queda acentuada de hormônios sexuais como ocorre com as mulheres após a menopausa, o envelhecimento masculino está associado ao aumento do nível sérico da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), o que diminui a disponibilidade de testosterona e estradiol livres e ativos (não ligados à SHBG). Como vimos, o estradiol livre está associado à manutenção da densidade mineral óssea e, também, à velocidade de remodelação óssea em homens idosos. A testosterona livre ocupa papel importante na aposição periostal, promovendo ossos com maior diâmetro e melhores propriedades biomecânicas. Embora a causa do aumento do nível sérico de SHBG em indivíduos idosos não esteja totalmente clarificada, a diminuição dos níveis do fator de crescimento *insulina-like 1* (IGF-1) pode ter papel importante, levando em conta que os níveis de SHBG e IGF-1 são inversamente correlacionados e que o IGF-1 inibe a produção de SHBG pelos hepatócitos. A queda dos níveis de IGF-1 também está associada à queda dos níveis do hormônio de crescimento (GH), e a diminuição de ambos prejudica a aposição periostal e a formação óssea compensatória.

A osteoporose idiopática ocorre em homens jovens ou adultos na meia idade antes dos 60 anos. Embora incomum, existem indivíduos que desenvolvem osteoporose e fraturas antes dos 60 anos, ou seja, antes que as alterações musculoesqueléticas próprias da idade apareçam. Picos de massa óssea inadequados ou associados a problemas genéticos, hábitos de vida ou doenças subjacentes de difícil reconhecimento, como formas incompletas de osteogênese imperfeita, podem estar associados à diminuição de massa óssea e fraturas nesses indivíduos. Mesmo considerando a possibilidade dessas associações, existem alterações hormonais muito semelhantes entre os indivíduos mais jovens e as anormalidades hormonais observadas acima nos homens idosos. Nos homens com osteoporose idiopática também ocorre aumento dos níveis de SHBG, levando à diminuição dos níveis de estradiol e testosterona livres. Nestes pacientes também ocorre diminuição dos níveis de IGF-1, embora a secreção de GH seja normal. Neste contexto, a queda do nível de IGF-1 tem causa genética,

estando associada à presença de uma sequência simples peculiar (192/192) no gene do IGF-1. A queda dos níveis de estradiol e testosterona livres está associada às mesmas alterações na reabsorção e formação ósseas vistas na fisiopatologia da osteoporose involucional. Os níveis de estradiol, em um subgrupo destes pacientes, podem ainda estar diminuídos por um defeito leve de aromatização, embora os níveis de testosterona possam estar normais.

Osteoporose secundária é definida quando existe uma causa subjacente associada à perda de massa óssea. As principais causas de osteoporose secundária no homem estão listadas na **Tabela 1**. Em apenas cerca de 50% dos homens com osteoporose é possível determinar uma causa secundária associada. As causas secundárias mais frequentes são uso de corticosteroides, ingestão excessiva de álcool e hipogonadismo<sup>(22)</sup>. Outras causas devem ser pesquisadas durante a consulta médica, tais como hiperparatiroidismo primário, hipertireoidismo (primário ou induzido por tratamento), problemas gastrointestinais que limitem a absorção de cálcio, doença

**Tabela 1** – Causas secundárias de osteoporose no homem.

#### Mais frequentes

- Glicocorticoides<sup>(\*)</sup>
- Alcoolismo
- Hipogonadismo

#### Menos frequentes

- Baixo índice de massa corpórea (IMC)
- Sedentarismo
- Fumo
- Hipertireoidismo
- Hiperparatiroidismo
- Síndromes de má absorção
- Doença hepática crônica
- Hipercalciúria
- Uso de anticonvulsivantes
- Uso de imunossupressores
- Transplante de órgãos
- Artrite reumatoide
- Mieloma múltiplo
- Mastocitose

<sup>(\*)</sup> Uso terapêutico ou síndrome de Cushing.

pulmonar obstrutiva crônica, uso de anticonvulsivantes e quimioterapia, mieloma múltiplo e outras neoplasias.

A falta de vitamina D deve ser considerada em todos os casos. Níveis baixos de vitamina D estão associados à osteomalácia e ao risco de fraturas de quadril tanto em homens como em mulheres acima dos 65 anos de idade. Em estudo recente realizado na cidade de São Paulo avaliou-se o nível de 25 hidroxivitamina D em 382 indivíduos idosos de ambos os sexos. Os resultados desse estudo mostraram que 40,7% dos idosos moradores de instituições e 15,3% dos moradores em seus próprios domicílios tinham deficiência de vitamina D (nível sérico < 25 nmol/L). Aproximadamente 30,5% dos pacientes institucionais e 40,9% dos domiciliares apresentavam insuficiência de vitamina D (nível sérico < 50 e > 25nmol/L)<sup>(23)</sup>.

Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento da osteoporose e fraturas no homem são semelhantes aos descritos para as mulheres. Além do abuso de álcool, do uso de glicocorticoides, do hipogonadismo e condições ou doenças que possam alterar o metabolismo ósseo e a absorção de cálcio já citados, podem ser incluídos também o fumo, sedentarismo, baixo índice de massa corpórea (IMC) e baixo consumo de cálcio. Um estudo analisou a prevalência e os fatores de risco para osteoporose em homens brasileiros com idade de 50 anos ou mais<sup>(24)</sup>. Neste estudo, realizado em uma população de 325 homens, foram detectados 40% de indivíduos normais, 44,6% com osteopenia e 15,4% com osteoporose. Utilizando análise de regressão múltipla, este estudo mostrou como fatores de risco independentes para a osteoporose: a) baixo índice de massa corpórea, b) pouca prática de exercícios físicos nos últimos 12 meses, c) idade mais avançada, d) hábito de fumar no passado ou presente, e) não uso de diuréticos tiazídicos, f) raça branca, e g) história de fratura materna após a idade de 50 anos. Outros estudos epidemiológicos<sup>(25)</sup> também demonstraram que história de fratura maternal ou paternal é um fator de risco importante para osteoporose em homens. Esta informação deve ser obtida durante a avaliação clínica de todos os pacientes. Outro estudo realizado em homens brasileiros acima dos 50 anos de idade utilizando densitometria de corpo total para avaliar a composição corpórea, mostrou que, embora IMC mais elevado proteja a massa óssea, o principal componente do peso associado à proteção óssea é a massa magra (massa muscular)<sup>(26)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Para fazer o diagnóstico de perda de massa óssea deve ser utilizado o exame de densitometria óssea. A determinação da densidade mineral óssea (DMO) é um preditor importante de fraturas. Estudos mostram que a diminuição de 1 desvio padrão na DMO do quadril está associada ao aumento no risco de fratura de quadril de 2,6. Dados epidemiológicos mostram que valores absolutos da DMO obtidos na coluna ou quadril conferem risco de fratura similar para homens e mulheres da mesma idade<sup>(27)</sup>.

A indicação deste exame em homens segue as normas publicadas pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica – SBDens<sup>(28)</sup>: a) homens com idade igual ou superior a 70 anos, b) homens com história de fratura por fragilidade, c) homens com doença ou condição associada à baixa massa óssea, d) homens em uso de medicamentos associados à baixa massa óssea ou perda óssea, e) homens nos quais são consideradas intervenções farmacológicas para osteoporose, f) homens em tratamento para osteoporose no sentido de monitorar a eficácia do tratamento, e g) homens que não estejam realizando tratamento, nos quais a identificação da perda de massa óssea possa determinar a indicação de tratamento. Para determinar o valor relativo da densidade óssea (*T-score*) deve ser utilizada como referência a base de dados de normalidade para homens caucásicos (não ajustar para a etnia), para todos os grupos étnicos. A osteoporose pode ser diagnosticada em homens com 50 anos ou mais se um *T-score* na coluna lombar, fêmur total ou colo femoral for igual ou menor que -2,5. Para homens entre 20 e 50 anos de idade, deve ser utilizado o *Z-score*. Nessa faixa etária, um *Z-score* de -2,0 ou inferior é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um *Z-score* acima de -2,0 deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade". Para o cálculo do *Z-score* a etnia definida pelo próprio paciente deve ser utilizada.

Testes de laboratório têm papel importante na identificação ou eliminação de causas secundárias de osteoporose, principalmente quando o exame de densitometria mostra um *Z-score* de -2,0 em qualquer faixa etária. Testes habitualmente utilizados na rotina incluem hemograma, dosagem sérica de cálcio e fósforo, creatinina, fosfatase alcalina, testes de função hepática, testes de função da tireoide (TSH e T4 livre), eletroforese de proteínas (se houver suspeita de mieloma múltiplo) e

dosagem de cálcio urinário nas 24 horas. Também é recomendada a dosagem dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e testosterona, levando em conta que a falta de vitamina D é comum em idosos e que o diagnóstico de hipogonadismo pela história e exame físico tem pouca acurácia. A determinação dos marcadores do metabolismo ósseo (formação e reabsorção) ainda tem uso limitado na prática médica devido à grande variabilidade biológica e também metodológica destes testes. A análise sérica mostra menor variabilidade que a urinária. Embora a determinação destes marcadores ainda não tenha uso clínico bem estabelecido, a utilização de marcadores da formação óssea (osteocalcina e propeptídeos do colágeno tipo I) é eventualmente indicada em homens com DMO muito baixa.

A existência de uma fratura prévia por fragilidade é um forte preditor de novas fraturas. Levando em conta que cerca de 60% das fraturas vertebrais são assintomáticas, torna-se importante detectá-las por exames de imagem devido a implicações prognósticas e terapêuticas. O método mais utilizado é a radiografia da coluna torácica e lombar (T4 a L4) em posição lateral com avaliação semiqualitativa pelo método de Genant. Este método classifica a deformidade vertebral consequente às fraturas pela medição das alturas anterior, média e posterior das vértebras (deformação leve – redução de 20% a 25% em qualquer altura; moderada – redução de 25% a 40%; grave – redução maior que 40%)<sup>(29)</sup>. As fraturas nas vértebras também podem ser avaliadas por método quantitativo (morfometria) que compara medidas realizadas em radiografias laterais da coluna torácica e

lombar com populações consideradas padrão de referência. Recentemente, a avaliação de fraturas vertebrais passou a ser feita por meio de novos aparelhos de densitometria óssea, que demonstram alta sensibilidade para fraturas moderadas e graves. As indicações para avaliação das fraturas vertebrais (VFA) pelos densitômetros estão bem explicitadas em publicação recente da SBDens<sup>(28)</sup>.

A conduta médica frente a um paciente com suspeita clínica de osteoporose deve levar em conta a avaliação dos possíveis fatores de risco associados à perda de massa óssea e os valores obtidos na densitometria clínica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu fatores de risco clínicos associados ao aparecimento de fratura para ambos os sexos, independentemente dos resultados da densitometria (**Tabela 2**)<sup>(30)</sup>. Recentemente, a incorporação destes fatores de risco à idade e aos valores obtidos na densitometria passou a formar o novo método de avaliação do risco de fratura da OMS, denominado Frax<sup>(31)</sup>. Embora a aplicação desse novo método esteja na dependência de estudos epidemiológicos específicos para cada país e para diferentes grupos étnicos, seu uso será de grande utilidade clínica na determinação do risco de fratura de quadril para todos os pacientes com perda de massa óssea, incluindo homens com 50 anos de idade ou mais.

## CONCLUSÕES

Embora seja um problema de saúde negligenciado no passado, a osteoporose masculina tem, recentemente, recebido mais atenção da pesquisa clínica e tem sido foco

**Tabela 2** – Risco de Fratura de Quadril de acordo com Fatores de Risco para Osteoporose em Homens e Mulheres(\*)).

Fator de risco	Risco de Fratura de Quadril
Baixo IMC (<25) **	1,42
Fratura pregressa (>50 anos)	1,62
História de fratura de quadril nos pais	2,28
Fumo atual	1,60
Uso de glicocorticoides (>3 meses)	2,25
Álcool em excesso ***	1,70
Artrite reumatoide	1,73
Hipogonadismo	1,88

(\*) Fatores de risco ajustados para idade e densidade mineral óssea. Adaptado de Kanis et al.<sup>(30)</sup>; (\*\*) IMC: índice de massa corporal; (\*\*\*) 533 ml ou mais de cerveja; 207 ml ou mais de vinho; 59 ml ou mais de destilados por dia.

de muitas publicações, tanto no campo epidemiológico quanto na área básica. Ainda existe a necessidade de um melhor entendimento de sua fisiopatologia com respeito ao declínio dos andrógenos e estrógenos nos indivíduos idosos e sua relação com o hormônio de crescimento e IGF-1 na aposição esquelética dos ossos periostal e endosteal. Muitos dos dados utilizados na abordagem da osteoporose masculina ainda são extrações de estudos realizados em populações femininas. A osteoporose

no homem continua a ser pouco diagnosticada e pouco tratada. Assim, pesquisas precisam também ser desenvolvidas nas áreas dos fatores de risco, critérios diagnósticos e tratamentos eficazes na diminuição do risco de fraturas. Estudos epidemiológicos e ensaios terapêuticos com grande número de indivíduos, atualmente em desenvolvimento, irão, com certeza, contribuir para nosso aperfeiçoamento na abordagem dessa doença ainda tão pouco conhecida.

## REFERÊNCIAS

1. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7:407-13.
2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359:1761-7.
3. Zerbini CAF, Latorre MRQ, Jaime PC, Tanaka T, Pippa MGB. Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1429-35.
4. Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res.* 2004;19:532-6.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Populacional 2007.
6. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:494-500.
7. Bradney M, Karlsson MK, Duan Y, Stuckey S, Bass S, Seeman E. Heterogeneity in the growth of the axial and appendicular skeleton in boys: implications for the pathogenesis of bone fragility in men. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1871-8.
8. Kim B-T, Mosekilde L, Duan Y, Thompson J, Seeman E. Effect of growth hormone deficiency and sex hormone deficiency on periostal and endosteal modeling during growth. *J Bone Miner Res.* 2003;18:150-5.
9. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008;23:205-14.
10. Szulc P, Delmans PD. Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:229-34.
11. Seeman E. The growth and age-related origins of bone fragility in men. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:100-9.
12. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive *in vivo* assessment. *J Bone Miner Res.* 2006;21:124-31.
13. Legrand E, Chappard D, Pasquaretti C, et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:13-9.
14. Seeman E, Bianchi G, Khosla S, Kanis JA, Orwoll E. Bone fragility in men – where are we? *Osteoporos Int.* 2006;17:1577-83.
15. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 1994;331:1056-61. [Erratum, *N Engl J Med.* 1995;332:131.]
16. Melton LJ. Epidemiology of fractures. In *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*, 2<sup>nd</sup> edn. Edited by Riggs BL, Melton LJ. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1995:225-47 Estrogen and the male skeleton.
17. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1443-50.
18. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, et al. Sex steroids and bone mass in older men: positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest.* 1997;100:1755-9.
19. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3555-61.
20. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:589-907.
21. Khosla S. Role of hormonal changes in the pathogenesis of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2004;75:110-3.
22. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3431-4.
23. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:437-42.

24. Tanaka T, Latorre MRQ, Jaime PC, Florindo A, Guadalupe MGB, Zerbini CAF. Risk factors for proximal femur osteoporosis in men aged 50 years or older. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 942-7.
25. Gennari L, Brandi ML. Genetics of male osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:200-4.
26. Zerbini CAF, Latorre MRQ, Jaime PC, Tanaka T, Pippa MGB. Body composition and bone mineral density in men. *J Bone Miner Res.* 1999;14:S390.
27. De Laet CE, Van der Klift M, Hofman A, Pols HA. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2002; 17:2231-6.
28. Zerbini CAF, Pippa MGB, Eis SR, et al. Densitometria Clínica: Posições Oficiais 2006. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47:25-31.
29. Genant HK, Wu CY, Van Kujik C, et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137-48.
30. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16:581-9.
31. Kanis JA. The FRAX WHO Fracture Assesment Tool. 2008; [www.shef.ac.uk/frax/index.htm](http://www.shef.ac.uk/frax/index.htm).

# Osteoporose secundária a drogas

Aimée Santos Pinto, Sebastião Radominski, Cristiano A. F. Zerbini

## INTRODUÇÃO

A massa óssea pode ser negativamente afetada por diversas doenças e frequentemente por drogas utilizadas em seus tratamentos. A perda de massa óssea e a deterioração da arquitetura do esqueleto associadas a essas condições denomina-se osteoporose secundária. Com o objetivo de prevenir fraturas por osteoporose torna-se importante identificar fatores de risco associados secundariamente à fragilidade óssea, como a presença de artrite reumatoide e o uso de glicocorticoides. Embora a utilização terapêutica dos glicocorticoides seja reconhecidamente associada ao aumento no risco de fraturas, outros medicamentos podem também estar envolvidos e devem ser investigados durante a anamnese dos pacientes sob risco de osteoporose (**Tabela 1**). Neste breve estudo analisaremos os medicamentos para os quais existe alguma evidência de efeito deletério para a massa óssea.

**Tabela 1** – Drogas associadas à indução de osteoporose.

### Forte evidência

- Glicocorticoides
- Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina
- Inibidores de aromatase
- Anticonvulsivantes
- Hormônio da tireoide em dose supressiva

### Moderada evidência

- Neurolépticos
- Antidepressivos
- Diuréticos de alça
- Glitazonas
- Inibidores da bomba de prótons

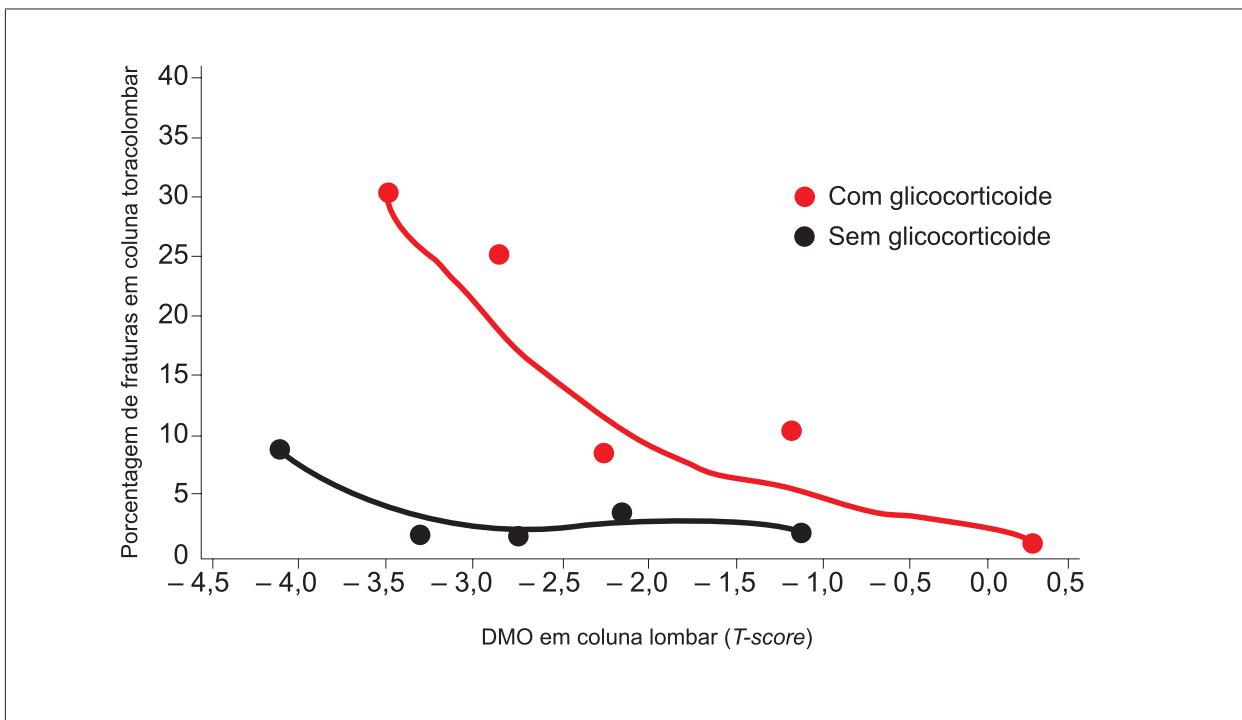
### Sem evidência

- Morfina e opiáceos
- Inibidores de protease
- Ciclosporina
- Metotrexate
- Carbonato de lítio

## GLICOCORTICOIDES

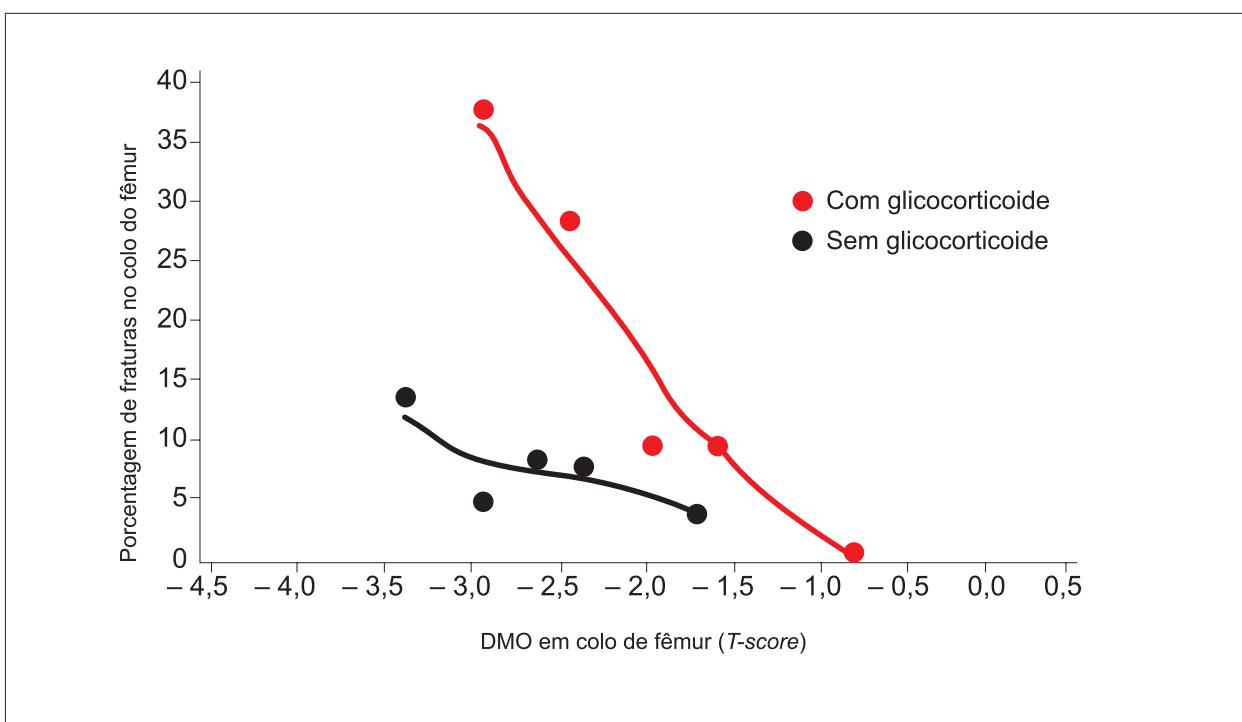
Osteoporose induzida por glicocorticoide (OIPG) é um problema de saúde pública, sendo o uso clínico destes medicamentos a principal causa de osteoporose secundária. A prevalência do uso oral terapêutico de glicocorticoides (GCs) é estimada em cerca de 1% dos adultos, sendo ainda maior em idosos. GCs aumentam o risco de fratura mesmo em doses de prednisona tão baixas quanto 2,5 mg/dia<sup>(1)</sup>. A história natural da OIPG é caracterizada por perda óssea rápida nos primeiros seis meses do uso de GC, seguida por perda mais lenta, porém progressiva, associada à terapêutica crônica. A fase de perda precoce e rápida da densidade mineral óssea (DMO) é mediada por uma reabsorção óssea excessiva, e a perda lenta e progressiva é devida a uma formação óssea deficiente. A perda óssea é potencialmente reversível com a diminuição da dose de GC ou a interrupção do tratamento. Fraturas ocorrem em cerca de 30% a 50% dos pacientes sob uso crônico de GC e geralmente são assintomáticas. O osso trabecular é preferencialmente afetado, embora fraturas possam também ocorrer em locais onde predomina o osso cortical<sup>(2)</sup>. Fraturas vertebrais e do quadril ocorrem com DMOs mais altas que em pacientes que não usam GC, mostrando que a OIPG pode causar fraturas em limiar mais alto de massa óssea que o observado na osteoporose pós-menopausa<sup>(3)</sup> (**Gráficos 1 e 2**). O uso de GC representa em si mesmo um fator de risco para fratura independente da DMO, sugerindo o envolvimento de fatores além da DMO na fisiopatologia da OIPG<sup>(4)</sup>. GCs podem ter muitos efeitos prejudiciais na remodelação óssea, mas seus efeitos inibitórios na formação óssea parecem ser muito mais importantes que seus efeitos na reabsorção óssea. GCs diminuem o número e a função dos osteoblastos, principalmente por diminuir sua maturação e diferenciação. Em parte isto ocorre por diminuição das células do estroma e ativação do mediador citoplasmático PPAR $\gamma$ 2, o qual estimula a adipogênese em vez da osteoblastogênese. GCs prejudicam a osteoblastogênese por oposição à sinalização entre Wnt e  $\beta$ -catenina (**Figura 1**). GCs reprimem a expressão dos genes para o colágeno tipo I em osteoblastos com a

**Gráfico 1** – Incidência de fraturas em coluna toracolombar e densidade mineral óssea (DMO) de indivíduos sob o uso ou não de glicocorticoides.



Reproduzido sob permissão de Van Staa TP, et al. Arthritis Rheum. 2003;11:3224-9.

**Gráfico 2** – Incidência de fraturas do colo de fêmur e densidade mineral óssea (DMO) em indivíduos sob o uso ou não de glicocorticoides.

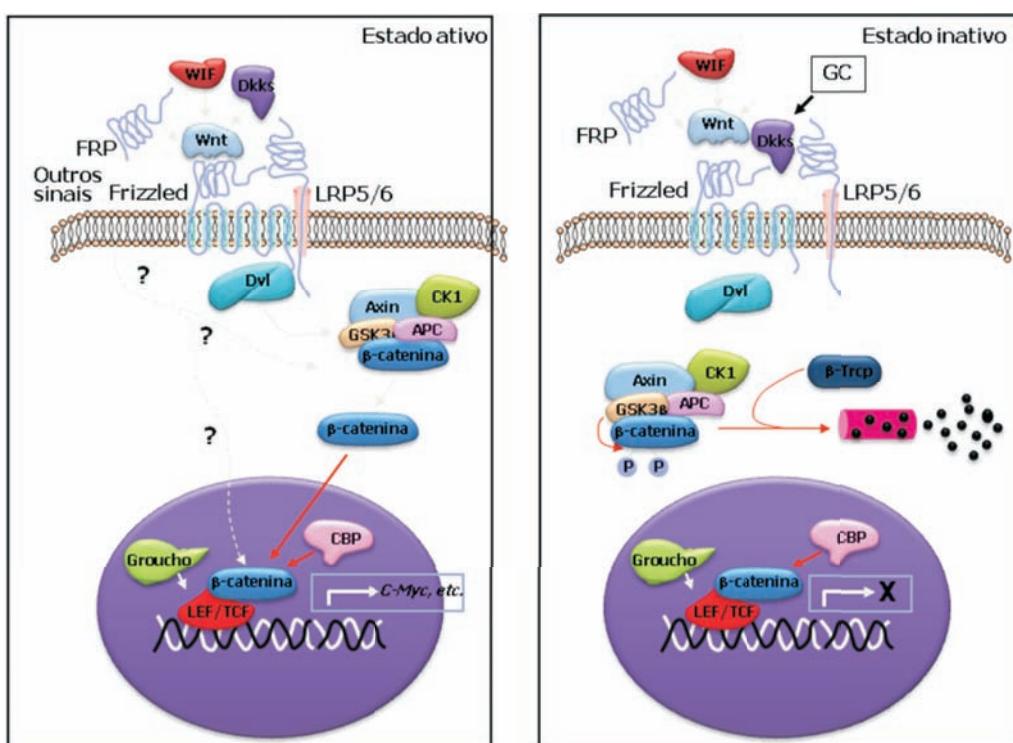


Reproduzido sob permissão de Van Staa TP, et al. Arthritis Rheum. 2003;11:3224-9.

consequente diminuição da matriz óssea disponível para a mineralização. GCs também aumentam a apoptose dos osteoblastos e osteócitos devido à ativação da enzima caspase 3 (**Tabela 2**). Por outro lado, GCs estimulam a osteoclastogênese por aumento da expressão de três citocinas: M-CSF, RANK-L e interleucina-6, promovendo ainda a diminuição da expressão do fator regulador osteoprotegerina (**Tabela 3**). GCs também diminuem a apoptose dos osteoclastos maduros<sup>5,6,7</sup>. Mudanças dos hábitos de vida, incluindo realização de exercícios, ingestão adequada de cálcio, exposição ao sol (vitamina D), restrições de fumo e bebidas alcoólicas são medidas preventivas gerais que devem ser adotadas associadas ou não ao tratamento farmacológico. Existem estratégias efetivas para a prevenção e tratamento da OPIG, melhor documentadas para os bisfosfonatos orais e teriparatida associados a suplementos de cálcio e vitami-

na D (**Tabela 4**). Recentemente, um estudo<sup>8</sup> demonstrou a eficácia do denosumabe no aumento da DMO em pacientes com artrite reumatoide em uso de glicocorticoide. Um efeito benéfico do ranelato de estrôncio foi descrito em um estudo observacional de dois anos<sup>9</sup>. Neste estudo, que incluiu mulheres na pós-menopausa e homens em uso de GC, o tratamento com ranelato de estrôncio resultou em aumento significante na DMO da coluna lombar e do fêmur total, além de grande redução na dor lombar. Muitas organizações institucionais publicaram recomendações incorporando resultados destes estudos. O conjunto de recomendações mais citado é o do Colégio Americano de Reumatologia<sup>10</sup> para a prevenção e tratamento da OPIG, mostrado na **Tabela 4**. Novas recomendações estão em fase final de elaboração pelo Colégio Americano de Reumatologia e pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.

**Figura 1** – Glicocorticoides e o sistema Wnt – Catenina.



Os glicocorticoides (GC) induzem a ação do mediador Dkk bloqueando o sistema Wnt-Catenina e impedindo assim a ação dos osteoblastos. À esquerda osteoblasto ativo e à direita osteoblasto inativo devido à ação do GC.

## TERAPÊUTICA DE DEPRIVAÇÃO HORMONAL

### AGONISTAS DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINAS (GnRH<sub>a</sub>)

São muito usados para o tratamento de neoplasias dependentes de hormônio como as de próstata e mama e também em algumas condições benignas como a endometriose (**Figura 2**). A indução de hipogonadismo no homem com câncer de próstata pelo uso de GnRH<sub>a</sub> aumenta o risco de osteoporose. Um estudo avaliou a relação entre o uso do GnRH<sub>a</sub> ou orquidectomia e o risco de fratura em 50.613 homens acima de 66 anos de idade com câncer de próstata que sobreviveram cinco anos após o diagnóstico. Os homens tratados com GnRH<sub>a</sub> ou orquidectomia tiveram mais fraturas que aqueles que não foram tratados (19,6% vs 12,6%). O risco de fratura foi correlacionado com a terapêutica e pacientes tratados com, no mínimo, nove doses do GnRH<sub>a</sub> durante o primeiro ano tiveram maior probabilidade de sofrer uma fratura por fragilidade que os outros pacientes<sup>(11)</sup>. Recomendações recentes incluem a avaliação da DMO em todos os pacientes com câncer de próstata tratados com GnRH<sub>a</sub>, adequação da ingestão de cálcio e vitamina D, e uso de bisfosfonatos em pacientes com osteoporose ou

fratura<sup>(12)</sup>. Recentemente um estudo mostrou aumento da DMO e redução da incidência de novas fraturas vertebrais em homens recebendo GnRH<sub>a</sub> para câncer de próstata não metastático após uso de denosumabe 60 mg subcutâneo após seis meses por três anos<sup>(13)</sup>. A utilização de agonistas do GnRH em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama pode causar perda significante de massa óssea. A terapêutica prolongada com GnRH<sub>a</sub> na endometriose, pode induzir uma perda rápida e intensa da DMO.

### INIBIDORES DA AROMATASE

Estes compostos impedem a ação da enzima aromatase na conversão de andrógenos em estrógenos, reduzindo portanto os níveis de estrógenos circulantes (**Figura 3**). Atualmente, três inibidores de aromatase (IA) são utilizados: anastrozol, letrozol (ambos de estrutura não esteroidal) e exemestano (de estrutura esteroidal). Os IAs são utilizados como terapia adjuvante em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama associado à positividade para receptor de estrógeno. Embora com bons resultados na terapêutica antineoplásica, estes compostos causam profunda supressão dos estrógenos biologicamente disponíveis, provocando um efeito deletério sobre a massa óssea. Mulheres recebendo tratamento com os IAs têm aumento da reabsorção óssea, diminuição da DMO e risco elevado de fraturas. No estudo *Arimidex or*

**Tabela 2** – Osteoblastos – ação dos glicocorticoides.

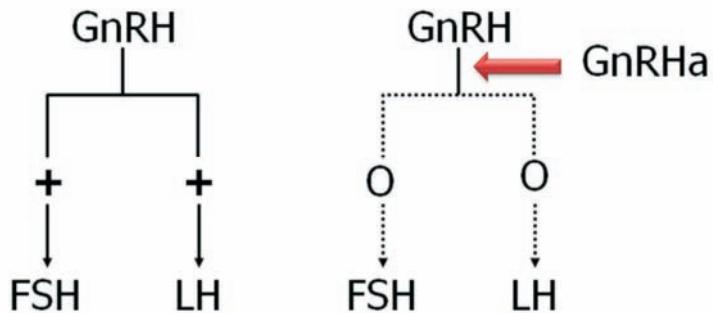
- Diminuição da diferenciação dos precursores de osteoblastos (OB)
- ↓ Células estroma ou transformação em adipócitos (PPAR $\gamma$ 2)
- Diminuição da osteoblastogênese por oposição ao sinal de Wnt e catenina
- Indução da apoptose dos osteoblastos e osteócitos (ativação da caspase 3)
- Diminuição da síntese de colágeno tipo I
- Inibição da produção de IGF-1

**Tabela 3** – Osteoclastos – ação dos glicocorticoides.

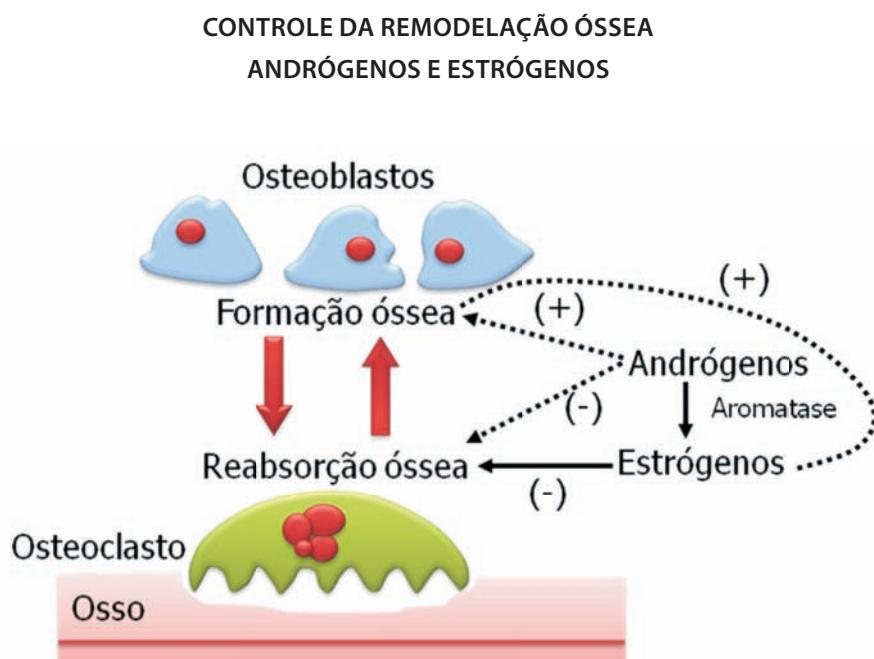
- O aumento da reabsorção induz a perda rápida do osso nos primeiros meses de terapia com GC
- GC aumentam a diferenciação dos OC por indução do M-CSF, RANK-L e diminuição da osteoprotegerina
- GC diminuem a apoptose dos OC

**Tabela 4** – Recomendações para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por GC. ACR (American College of Rheumatology) Task Force – 2001.

- **≥ 5 mg/dia ≥ 3 meses (prednisona)**
  1. Hábitos de vida
    - ↓ Tabaco
    - ↓ Álcool
    - ↑ Exercícios
  2. Cálcio 1.000 mg + vitamina D 400 UI/dia
  3. Bisfosfonatos
- **≥ 5 mg/dia por um período prolongado (prednisona)**
  1. 1 + 2 + 3
  2. DMO em seis meses
    - a. Perda > 5%: alterar medicação
    - b. Perda ≤ 5%: manter medicação

**Figura 2** – Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRHa).

Utilizados no tratamento de neoplasias dependentes de hormônio (próstata, mama) e algumas condições benignas (endometriose); induzem hipogonadismo.

**Figura 3** – Terapêutica de deprivação hormonal.

Estradiol é o principal fator na regulação da remodelação óssea; drogas inibitórias da secreção hormonal sexual ou sua atividade podem induzir a osteoporose.

*Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC)* a incidência de fraturas em pacientes recebendo anastrozole ou tamoxifeno foi de 11% e 7,7% ( $p<0,001$ ), respectivamente<sup>(14)</sup>. Análise de estudos com estas medicações mostra que a incidência de fraturas em pacientes que fizeram uso de anastrozole, letrozole ou exemestano foi muito similar, independentemente de receberem ou não tamoxifeno antes dos IAs. A perda de massa óssea com o uso dos IAs dá-se em torno de 6% em cinco anos de tratamento, mostrando que a possibilidade de ocorrer osteoporose em uma mulher com osteopenia é pequena, sendo quase inexistente em uma mulher com massa óssea normal, o que tem implicações clínicas no momento de se decidir sobre uma intervenção preventiva. Não existem estudos conclusivos sobre a prevenção ou o tratamento da perda óssea induzida pelos IAs. Apenas um estudo demonstrou a eficácia do ácido zoledrônico na prevenção da perda óssea induzida pelo letrozole<sup>(15)</sup>.

## DROGAS ATIVAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### ANTICONVULSIVANTES

O risco de fratura em pacientes com epilepsia é de duas a seis vezes maior que na população em geral<sup>(16)</sup>. Cerca de 35% dessas fraturas ocorrem durante as convulsões, embora também possam ser causadas por quedas não associadas a convulsões. Os efeitos das drogas anticonvulsivantes (AC), tais com ataxia, tontura e sedação, podem contribuir para o aumento no risco de fratura. Fentoína, fenobarbital e carbamazepina têm também um efeito direto no osso por indução hepática do citocromo P450 (CYP450), o que promove aumento no catabolismo da vitamina D e, portanto, diminuição da absorção de cálcio e hiperparatiroidismo secundário<sup>(17)</sup>. Outros mecanismos sugeridos para a perda óssea induzida pelos ACs incluem inibição da secreção de calcitonina e resistência ao hormônio da paratireoide. Em um estudo caso-controle comparando 1.018 casos com 1.842 controles, o risco de fratura aumentou com a duração cumulativa da exposição ao ACs, sendo a associação mais forte observada após 12 anos de exposição. Nesse estudo, o risco foi maior em mulheres que em homens e não houve diferença na incidência de fraturas entre os pacientes indutores e não indutores do sistema hepático CYP450<sup>(18)</sup>. Embora não haja consenso na prevenção da perda de massa óssea em pacientes recebendo medi-

cação anticonvulsiva, recomenda-se que, nos pacientes que utilizam ACs por longos períodos, sejam realizados exames de densitometria óssea e avaliações séricas do cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e vitamina D. Suplementos de cálcio e vitamina D, assim como bom controle das convulsões, são as melhores medidas preventivas. Estes pacientes podem necessitar de doses maiores de vitamina D diárias e, portanto, os níveis séricos desta vitamina devem ser monitorados. O papel de outros tratamentos antifratura como os bisfosfonatos ainda necessita de mais evidências conclusivas.

### ANTIDEPRESSIVOS

Estas medicações tem sido associadas ao aumento no risco de fratura por aumento do risco de queda e diminuição da DMO. Um estudo mostrou que o uso de antidepressivos está associado ao aumento do risco de fratura de quadril, sendo esse aumento similar para antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Como o aumento do risco ocorreu nas seis primeiras semanas de tratamento, cogitou-se hipótese de que talvez as fraturas estivessem mais relacionadas a quedas que ao efeito da medicação<sup>(19)</sup>. Além do aumento do risco de fraturas em homens e mulheres acima dos 50 anos de idade, os antidepressivos estão associados à redução da DMO em homens<sup>(20)</sup>. A redução destes riscos e os efeitos nocivos ao esqueleto têm sido relatados em animais, e fornecem dados confiáveis para os efeitos observados em seres humanos<sup>(21)</sup>.

### ANTIPSICÓTICOS

A esquizofrenia associa-se a alto risco para osteoporose e fraturas devido a vários fatores, incluindo falta de exercício, dieta pobre e polidipsia. O tratamento com drogas antipsicóticas pode aumentar o risco de fraturas devido à tontura, hipotensão ortostática e quedas. Neuróléticos também podem causar hiperprolactinemia e secundariamente diminuir os níveis de estrógeno e testosterona. Receptores de dopamina são bloqueados por neuróléticos típicos levando ao aumento dos níveis de prolactina, enquanto neuróléticos atípicos (clozapina, risperidona) não têm efeito sobre a prolactina<sup>(22)</sup>. Dados relacionados aos efeitos dos neuróléticos sobre a DMO e o risco de fratura são limitados por pequeno número de pacientes, falta de controles adequados e estudos prospectivos.

**OUTROS**

Morfina, opiáceos, carbonato de lítio – não existem evidências claras de associação destas medicações com o aumento do risco de osteoporose ou fraturas.

**ANTICOAGULANTES****ANTAGONISTAS DA VITAMINA K**

Esta vitamina tem papel importante na carboxilação de resíduos glutamil das proteínas ósseas, tais como a osteocalcina. Na deficiência desta vitamina, pelo uso terapêutico de antagonistas da vitamina K (VKA), postula-se que os níveis séricos aumentados de osteocalcina não carboxilada estejam associados a maior risco de fratura e diminuição da massa óssea. Estudos populacionais caso-controle mostraram que o uso de VKAs por tempo prolongado estava levemente associado a aumento do risco de fratura, porém a análise dose-efeito mostrou que o risco estava associado a pequenas doses de VKAs, sugerindo que outras causas relacionadas à doença primária do paciente eram responsáveis pelo aumento de quedas e consequentes fraturas e não propriamente a administração do anticoagulante<sup>(23)</sup>. Não há, portanto, clara evidência de que o uso de VKAs esteja associado a maior risco de fratura.

**HEPARINA**

A administração de heparina para a prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso foi postulada como indutora de risco aumentado para osteoporose<sup>(24)</sup>, embora não existam dados clínicos que confirmem essa associação. Teoricamente o risco é explicado pelo efeito da heparina como cofator para estimuladores do osteoclasto. A utilização de heparina de baixo peso molecular e de agentes tromboembólicos recentemente desenvolvidos pode estar associada a menor número de efeitos adversos para a massa óssea. Postula-se que suplementos de cálcio, vitamina D e drogas antirreabsortivas possam ser utilizados, porém não existem estudos clínicos que corroboram esta conduta<sup>(25)</sup>.

**TIROXINA**

Este hormônio tem sido usado terapeuticamente para suprimir total ou parcialmente o hormônio estimulador da tireoide (TSH) e também inibir a recorrência de neoplasias desta glândula. Metanálises de vários estudos pequenos e heterogêneos, em mulheres na pós-menopausa, mostra-

ram que doses supressoras de tiroxina foram associadas à diminuição da massa óssea<sup>(26)</sup>. Esta associação não foi observada em mulheres na pré-menopausa. Quando a tiroxina é utilizada apenas como terapêutica de reposição e os níveis de TSH permanecem normais, não há efeito deletério deste hormônio sobre o osso.

**GLITAZONAS**

O efeito antidiabetogênico destes medicamentos é exercido através da ativação do receptor nuclear e fator de transcrição PPAR-γ, o qual tem função importante no metabolismo dos lipídios. Uma vez ativado, este fator favorece a adipogênese, diminuindo a osteoblastogênese e aumentando a adiposidade da medula óssea. As glitazonas também diminuem a ação da enzima aromatase, levando ao decréscimo da síntese de estrógenos e aumento da reabsorção óssea. Um estudo observacional, prospectivo de quatro anos em pacientes diabéticos (tipo 2) entre 70 e 79 anos de idade mostrou que em 69 pacientes que utilizaram glitazona houve perda óssea significante no corpo total, coluna lombar e trocânter das mulheres, mas não dos homens<sup>(27)</sup>. Outro estudo mostrou aumento da incidência de fraturas nos pacientes usuários de glitazonas, principalmente em membros inferiores e em locais pouco usuais<sup>(28)</sup>.

**DIURÉTICOS**

A ação dos diuréticos sobre a massa óssea depende da classe de medicamentos usada. Os diuréticos de alça podem afetar a massa óssea por aumento da excreção renal de cálcio ou por alteração no ritmo de secreção do paratormônio (PTH). Um estudo sugeriu que o uso, por cinco anos seguidos, de diurético de alça foi associado ao aumento significante do risco de qualquer fratura e também de fratura de quadril isoladamente<sup>(29)</sup>. Este efeito dos diuréticos de alça contrasta com o efeito protetor dos diuréticos tiazídicos sobre a massa óssea.

**INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS**

Os mecanismos sugeridos, pelos quais estas drogas podem causar efeitos deletérios sobre a massa óssea, incluem uma diminuição da absorção de cálcio e da vitamina B12. Um possível efeito de confusão nesta avaliação seria o efeito de uma gastrite subjacente sobre a própria atividade das células gástricas. Um estudo populacional longitudinal mostrou que a terapêutica com estes inibidores por mais de um ano associou-se ao aumento

significante do risco de fratura de quadril<sup>(30)</sup>. Recentemente, um estudo retrospectivo realizado em um banco de dados com 15.792 casos de fraturas relacionadas à OP e 47.289 controles mostrou que, apenas após sete anos de uso dos inibidores da bomba de prótons, houve associação significante entre o tratamento e o aumento do risco de fraturas por OP<sup>(31)</sup>. Embora dois estudos caso-controle tenham mostrado o mesmo resultado, estudos prospectivos ainda são necessários para que o uso destes inibidores seja considerado um fator de risco para fraturas por osteoporose.

### METOTREXATE

Este medicamento (MTX), utilizado em altas doses (100-1.000 mg/m<sup>2</sup>), tem efeito quimioterápico e, em dose menores (5-25 mg/semana), tem efeito anti-inflamatório e modificador de doença (artrite reumatoide). Dores ósseas e fraturas foram relatadas em crianças recebendo altas doses de MTX em quimioterapia. Estes efeitos não foram observados nas doses utilizadas na artrite reumatoide<sup>(32)</sup>. Em baixas doses o MTX não deve ser considerado fator de risco para perda de massa óssea ou fratura.

### CICLOSPORINA E TRACOLIMUS

Nos estudos clínicos em pacientes que receberam transplante de rim não houve associação significante entre o uso de ciclosporina ou tracolimus e perda óssea, embora em estudos de transplante de coração e medula óssea tenha sido observado um efeito deletério da ciclosporina sobre a massa óssea<sup>(33)</sup>. Nestes estudos a administração concomitante de glicocorticoides torna difícil a avaliação do efeito particular da ciclosporina ou do tracolimus sobre o osso. Não existe ainda uma clara evidência do efeito dessas medicações sobre a massa óssea.

### INIBIDORES DE PROTEASE

A perda óssea relatada em pacientes infectados pelo HIV não tem ainda causa definida, podendo estar associada à própria doença ou a um efeito farmacológico direto dos inibidores de protease. Resultados de estudos transversais e longitudinais avaliando os efeitos dos inibidores de protease sobre o esqueleto são conflitantes, não permitindo uma conclusão definitiva<sup>(34)</sup>. Estudos em andamento poderão fornecer melhores evidências sobre a ação destes medicamentos sobre o osso.

### REFERÊNCIAS

1. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
2. Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2000;7:320-4.
3. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrine J.* 2006;53:27-34.
4. Kanis JA, Joahansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19:893-9.
5. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
6. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AF, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274-82.
7. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt pathway in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329:177-81.
8. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
9. Ringe J. Treatment of glucocorticoid – induced osteoporosis with Stronciun Ranelate. *Osteoporos Int.* 2009;20: S72.
10. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid - Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis 2001 Update. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 1496-503.
11. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;152:154-64.
12. Diamond TH, Hiagno CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer.* 2004;100:892-9.
13. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, et al. Denosumab in men receiving Androgen- deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745-65.
14. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. The ATAC Trialists'Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years'adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60-2.

15. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:829-36.
16. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:277-86.
17. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annual Rev Nutr.* 2002;22:139-66.
18. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004;45: 1330-7.
19. Hubbard R, Farrington P, Smith C, et al. Exposure to tricyclic and selective serotonin uptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol.* 2003;158:77-84.
20. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk fracture. *Arch Intern Med.* 2007;167:188-94.
21. Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, et al. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology.* 2005;146:685-93.
22. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, et al. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci.* 2002;112:317-22.
23. Renjmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in users of oral anticoagulants: a nationwide case-control study. *Int J Cardiol.* 2007;118:338-44.
24. Handschin AE, Trentz OA, Hoerstrup SP, et al. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro. *Br J Surg.* 2005;92: 177-83.
25. Compston J. Skeletal Effects of Drugs. In: Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism, 7<sup>th</sup> Ed. ASBMR, 2008.
26. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med.* 1999;130:750-8.
27. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione (TZD) use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3349-54.
28. Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. *BMJ.* 2007;334:551.
29. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:163-70.
30. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79:76-83.
31. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *CMAJ.* 2008;179: 319-36.
32. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, et al. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology.* 2002;41:741-9.
33. Monegal A, Navasa M, Guanabens B, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant treated with FK 506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int.* 2001;68:83-6.
34. Amiel C, Ostertag A, Slama L, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res.* 2004;19:402-9.

# Queda em idosos

Juliana Moraes Sinohara Souza, Cristiano A. F. Zerbini

As quedas constituem um importante problema de saúde pública devido a sua alta incidência entre pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, ocorrendo pelo menos uma vez ao ano. Este problema é tido como a principal causa de complicações e ferimentos, fatais ou não, nessa população, sendo responsável por um aumento significativo nos gastos com a saúde<sup>1, 2, 3</sup>. Em 2000, aproximadamente US\$ 19 bilhões da verba para saúde foram utilizados em problemas decorrentes de quedas<sup>4</sup>.

De acordo com dados da literatura, as quedas ocorrem em mais de 30% dos idosos da comunidade e 40% deles têm idade acima de 80 anos, enquanto em idosos institucionalizados essa frequência é maior, ultrapassando 50%<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>.

As quedas representam o acidente mais comum da vida diária e são a principal causa de morte accidental nos idosos. A taxa de mortalidade devida a quedas é de 10 em 100 mil pessoas na faixa etária de 65 a 74 anos e de 147 em 100 mil pessoas com 85 anos ou mais; somente no ano de 2006, as mortes decorrentes de quedas em idosos somaram 16 mil<sup>1, 2, 4</sup>.

Tal problema, considerado uma ameaça à vida, à saúde e à independência dos idosos, é resultante de complexas interações entre diversos fatores de risco, classificados em intrínsecos (relacionados ao paciente) e extrínsecos (independentes do paciente)<sup>2</sup>. Os fatores intrínsecos correspondem às alterações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento e de processos patológicos, além dos fatores psicológicos e efeitos colaterais de medicamentos. As causas intrínsecas são multifatoriais, incluindo basicamente doenças cardiovasculares, neurológicas, sensoriais, reumatológicas e endocrinológicas<sup>3, 6, 7</sup>.

No que diz respeito às patologias reumatológicas, a osteoartrose deve ser destacada por ocasionar dor e imobilidade, predispondo a quedas. Alguns trabalhos relacionaram de forma significativa a presença da osteoartrose com a ocorrência de quedas<sup>3, 8, 9</sup>.

Outro dado interessante está no trabalho realizado por Spink et al. (2011). A equipe relacionou a força dos pés e tornozelos, a postura, os movimentos e as deformidades

à capacidade funcional e ao equilíbrio em idosos, mostrando que tais fatores são determinantes da frequência de quedas nessa população<sup>10</sup>.

Os fatores extrínsecos ou ambientais, por sua vez, oferecem riscos de quedas pois criam situações de desequilíbrio, exercendo papel importante em até metade de todas as quedas. Mais de 70% das quedas ocorrem em casa e este risco é elevado quando se trata de idosos que vivem desacompanhados. Estes fatores incluem ambientes desarrumados e/ou sem iluminação adequada, tapetes sobre superfícies lisas, degraus irregulares, calçados inapropriados, entre outros<sup>3, 6, 7</sup>.

Independentemente dos fatores de risco, sejam eles intrínsecos ou extrínsecos, as quedas podem apresentar diferentes graus de gravidade, ocasionando desde leves escoriações até complicações mais graves como fraturas. Particularmente, as fraturas relacionadas a quedas estão associadas ao excesso de morbidade e mortalidade, além de custos significativos<sup>1, 3</sup>.

Por este motivo, é de extrema importância que seja realizada uma anamnese específica, ou seja, os idosos devem ser questionados periodicamente para que seja feita uma avaliação dos fatores de risco existentes em cada caso. Além disso, tal questionamento deve ser feito de forma objetiva a fim de evitar a omissão de informações por parte do idoso resultante do receio de uma possível institucionalização<sup>6, 7</sup>.

Outro ponto importante a se considerar é o fato de que quedas podem gerar muitos danos além dos físicos. Para uma pessoa idosa, quedas podem resultar em sentimento de perda de capacidade, de independência. Com isso, o indivíduo se sente vulnerável, humilhado e até mesmo culpado, principalmente no caso de idosos ativos que acabam por limitar suas atividades diárias. Devido a estes fatores, é esperado que o idoso apresente uma resposta depressiva, podendo aumentar o risco de institucionalização bem como o risco de quedas<sup>3, 6, 7, 11</sup>.

Devido à grande repercussão que as quedas causam na população de idosos, fica clara a importância do ato preventivo, não só para evitar consequências físicas, mas também psicológicas. Alguns guias pontuam as diretri-

zes que devem ser seguidas para uma prevenção mais eficaz<sup>6,7)</sup>. No entanto, é importante lembrar que a queda pode ocorrer por vários fatores e, por este motivo, a prevenção é complexa e necessita de uma abordagem multidisciplinar. Por este motivo, é indispensável que seja realizada uma boa avaliação dos idosos bem como do ambiente em que vivem, pois, uma vez realizado o levantamento dos fatores de risco envolvidos, é possível realizar as intervenções necessárias.

Se o plano de prevenção das quedas realmente for efetivo e seguido de forma adequada, sua incidência pode reduzir em até 18% nos idosos da comunidade e em até 25% em indivíduos hospitalizados, independente do tipo de intervenção. No entanto, para que tal eficácia ocorra, são necessárias uma abordagem interdisciplinar por parte dos profissionais da saúde e uma abordagem multifatorial na qual a atividade física regular ocupe um papel-chave. O principal empecilho é a baixa adesão dos idosos nas atividades físicas propostas, independente de sua natureza<sup>(1)</sup>.

Pesquisas atuais sugerem que intervenções clínicas, tais como a suplementação de vitamina D, prática de exercícios ou programas de terapia física, além de avaliação e gestão global das quedas bem como das intervenções multifatoriais, podem reduzir o risco deste evento e são uma medida de segurança para os idosos residentes na comunidade<sup>(2)</sup>.

O suplemento de vitamina D é proposto por alguns estudos como uma abordagem segura e bem tolerada para melhorar a força e a função muscular, levando a menos quedas. Apesar de alguns resultados negativos, dados a respeito dos efeitos da administração de suplementos de vitamina D mostraram a redução das taxas de quedas e fraturas ósseas<sup>(1,4)</sup>.

Por sua vez, o suplemento de vitamina D combinada com cálcio, em contraste com as estratégias de prevenção de queda propostas atualmente, parece ter uma eficácia de alto potencial na redução das quedas e fraturas, devido à sua simples aplicação e baixo custo<sup>(1,4)</sup>. No entanto, ainda existem muitas questões pendentes quanto ao uso da vitamina D como, por exemplo, qual a dose ótima necessária de vitamina D para reduzir as quedas.

A principal referência em termos de prevenção de queda em idosos são as diretrizes elaboradas pela sociedade de geriatria e gerontologia, que reproduzimos a seguir<sup>(7)</sup>.

1. Orientar o idoso sobre os riscos de queda e suas consequências. Esta informação poderá fazer a diferença entre cair ou não e, muitas vezes, entre a instalação ou não de uma capacidade.
2. Avaliação geriátrica global, com medidas corretivas adequadas enfocando:
  - a. função cognitiva;
  - b. estado psicológico (humor);
  - c. capacidade de viver só e executar as atividades da vida diária;
  - d. condição econômica.
3. Racionalização da prescrição e correção de doses e de combinações inadequadas.
4. Redução da ingestão de bebidas alcoólicas.
5. Avaliação anual: oftalmológica, da audição e da cavidade oral.
6. Avaliação rotineira da visão e dos pés.
7. Avaliação com nutricionista para correção dos distúrbios da nutrição.
8. Fisioterapia e exercícios físicos (inclusive em idosos frágeis), visando:
  - a. melhora do equilíbrio e da marcha;
  - b. fortalecimento da musculatura proximal dos membros inferiores;
  - c. melhora da amplitude articular;
  - d. alongamento e aumento da flexibilidade muscular;
  - e. atividades específicas para pacientes em cadeiras de rodas;
  - f. identificação dos pacientes que caem com frequência, encorajando a superar o medo de nova queda através de um programa regular de exercícios. Idosos que se mantêm em atividade minimizam as chances de cair e aumentam a densidade óssea, evitando fraturas.
9. Terapia ocupacional promovendo condições seguras no domicílio (local de maior parte das quedas em idosos); identificando "estresses ambientais" modificáveis; orientando, informando e instrumentalizando o idoso para o seu autocuidado e também os familiares e/ou cuidadores.
10. Denunciar suspeita de maus-tratos.
11. Correção de fatores de risco ambientais (por exemplo: instalação de barra de apoio no banheiro e colocação de piso antiderrapante).

12. Medidas gerais de promoção de saúde:
  - a. prevenção e tratamento da osteoporose: cálcio, vitamina D e agentes antirreabsortivos;
  - b. imunização contra pneumonia e gripe;
  - c. orientação para evitar atividades de maior risco (descer escadas, por exemplo) em idosos frágeis desacompanhados.

Independentemente de qualquer atitude que possa ser tomada, o objetivo deve ser comum: manter a capacidade funcional do idoso para que ele continue apto a realizar suas atividades de forma independente e autônoma, garantindo assim sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2010; 7:50.
2. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. US Preventive Services Task Force. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010;153(12):815-25.
3. Lajudice DC, Lapregá MR, Rodrigues RAP, Rodrigues Jr AL. Falls of institutionalized elderly: occurrence and associated factors. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* 2010;13(3):403-12.
4. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;58(7):1299-310.
5. Fabrício SCC, Rodrigues RAP, Costa Junior ML. Falls among older adults seen at a São Paulo State public hospital: causes and consequences. *Rev Saúde Pública* 2004;38(1): 93-9.
6. Summary of the Updated American Geriatrics Society/ British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons. Developed by the Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. *JAGS*. 2011;(59):1.
7. Pereira SRM, Buksman S, Perracini M, Py L, Barreto KML, Leite VMM. Queda em idosos. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. 2001.
8. Alvares LM, Lima RC, Silva RA. Ocorrência de quedas em idosos residentes em instituições de longa permanência em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2010;26(1):31-40.
9. Myers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly. *Bone*. 1996;18(1):875-1015.
10. Spink MJ, Fotoohabadi MR, Wee E, Hill KD, Lord SR, Menz HB. Foot and ankle strength, range of motion, posture, and deformity are associated with balance and functional ability in older adults. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2011;92(1):68-75.
11. Cavanillas B, Ruiz FP, Moleón JJJ, Alonso CAP, Vargas RG. Risk factors in falls among the elderly according to extrinsic and intrinsic precipitating causes. *European Journal of Epidemiology*. 2000;16:849-59.

# Deficiência adquirida de vitamina D

Patrícia Muszkat, Sergio Setsuo Maeda, Marise Lazaretti Castro

## INTRODUÇÃO

A vitamina D surgiu há mais de 750 milhões de anos. Desde organismos simples como zooplânctons, fitoplânctons até a maioria das plantas e animais têm capacidade de sintetizar vitamina D<sup>(1)</sup>. A principal função fisiológica da vitamina D é manter a oferta de cálcio e fósforo para a completa mineralização do tecido ósseo. Tamanha é sua importância que houve uma adaptação na cor da pele dos seres humanos no planeta para otimizar sua exposição à luz solar, haja vista a tendência de se encontrar os povos de pele mais pigmentada vivendo próximos ao Equador, e de pele mais clara nas latitudes mais extremas, próximas aos polos. Isto porque a melanina é o filtro solar natural que absorve os raios ultravioleta, amenizando sua energia e neutralizando a ação dos radicais livres. A pigmentação da pele evoluiu no sentido de impedir a destruição das reservas de folato, fator essencial para a síntese do DNA na divisão celular, espermatogênese e o fechamento do tubo neural. Por outro lado, o clareamento da pele foi resultado também da seleção natural para os povos que migraram para o norte do planeta. A redução das quantidades de melanina na pele possibilitou a manutenção da síntese de vitamina D, em regiões do planeta com pouca insolação<sup>(2)</sup>. Esta necessidade de adaptação traduz a importância vital da vitamina D para o ser humano.

## FISIOLOGIA DA VITAMINA D

Embora seja denominada vitamina, conceitualmente a vitamina D é um pré-hormônio. As seguintes características

da vitamina D são compatíveis com sua natureza endócrina: é sintetizada na pele e, em condições ideais, não é necessária na dieta<sup>(3)</sup>; sofre reações químicas no figado e rins que a transformam em um hormônio ativo. Este hormônio cai na circulação e vai atuar a distância, em órgãos ou tecidos-alvo, através da ligação a receptores intracelulares específicos, induzindo uma série de reações celulares. Juntamente com o PTH, atua como importante regulador da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo.

Existem poucas fontes alimentares de vitamina D (**Tabela 1**), portanto, as necessidades desta substância dependem da luz solar para serem supridas. Estima-se que algo em torno de 80% a 100% das necessidades humanas de vitamina D venha da exposição ao sol<sup>(1, 4)</sup>.

A vitamina D é um hormônio esteroide, mais precisamente um secosteróide, pois seu segundo anel do núcleo ciclopantanoperidrofenantreno é aberto no processo de transformação (**Figura 1**).

Durante a exposição solar, os fôtons UVB (ultravioleta B) de alta energia penetram na epiderme, são absorvidos pelas duplas ligações conjugadas em C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub> do 7-DHC e produzem uma fragmentação fotoquímica do anel entre C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub> para originar um 9,10 secosterol (pré-colecalciferol) (**Figura 1**). Esse processo ocorre em algumas horas. Segue-se uma isomerização dependente da temperatura que converte este intermediário em vitamina D<sub>3</sub> (ou colecalciferol) de forma lenta e espontânea. São necessários aproximadamente três dias para que este composto converta-se completamente em vitamina D<sub>3</sub> e em cerca de sete dias pode ser detectada na circulação<sup>(5)</sup>.

**Tabela 1** – Conteúdo de colecalciferol (vitamina D3) nas principais fontes alimentares.

Alimento	Quantidade	Colecalciferol
Óleo de fígado de bacalhau	1 colher de sopa	1360 UI
Salmão enlatado	100 g	360 UI
Sardinha enlatada em óleo, drenado	42 g	250 UI
Atum enlatado	85 g	200 UI
Ovo inteiro (gema)	1 unidade	20 UI
Fígado de boi cozido	100 g	15 UI

Fonte: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind.asp>.

A exposição de face, mãos e braços à luz solar, duas a três vezes por semana, de maneira a provocar eritema na pele (dose eritematosamente mínima) geralmente é suficiente para aumentar a concentração de vitamina D na mesma intensidade que uma dose oral de 10.000 a 25.000 UI de vitamina D<sup>(10)</sup>. Um platô de produção diária é atingido com exposição solar de 30 minutos<sup>(4,5)</sup>.

Além de a melanina sintetizada na pele sob estímulo da luz solar competir com o 7-DHC pelos fótons ultravioleta limitar a síntese do pré-colecalciferol, a fotoisomerização deste composto em dois produtos biologicamente inertes (lumisterol e taquisterol) é um processo importante para evitar a intoxicação por vitamina D no caso de uma exposição solar prolongada. Cerca de 10% a 15% da concentração inicial de 7-dehidrocolesterol será convertida em pré-colecalciferol<sup>(5)</sup>.

A vitamina D<sub>3</sub> ou ergocalciferol origina-se da irradiação do ergosterol, o mais abundante esterol das plantas e tem metabolismo similar ao da vitamina D<sub>3</sub>.

O ergocalciferol e o colecalciferol têm estruturas moleculares semelhantes (Figura 2), sendo o primeiro composto de uma dupla ligação entre o C<sub>22</sub> e o C<sub>23</sub>, bem como um radical metila no C<sub>24</sub>, que difere do colecalciferol<sup>(6)</sup>.

No tecido hepático ocorre a primeira etapa da bioativação da vitamina D, que é a hidroxilação do carbono 25 por uma oxidase mista do citocromo P450 micro-

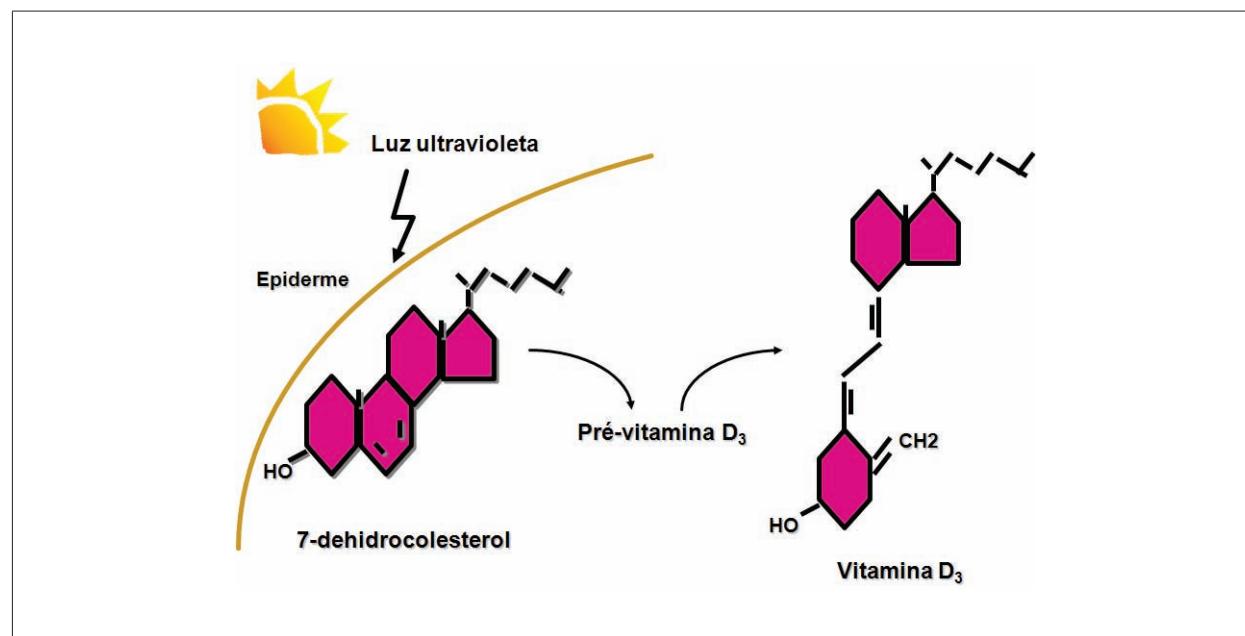
somal hepático e exige a presença de NADPH e de oxigênio molecular<sup>(6)</sup>. Há a formação de 25 hidroxivitamina D (25OHD) por um processo não estritamente regulado e que depende da combinação de suprimentos cutâneos e dietéticos da vitamina D (Figuras 3 e 4).

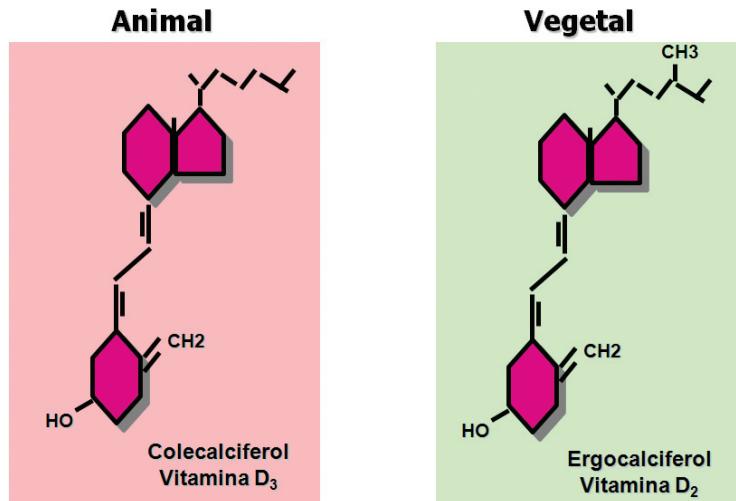
Existem cerca de 30 outros metabólitos da vitamina D identificados, mas a 25OHD é o mais abundante metabólito circulante<sup>(4)</sup>. Ela reflete as concentrações da 25OHD<sub>3</sub> e 25OHD<sub>2</sub> (contribuições solar e dietética), bem como representa a melhor mensuração clínica disponível do status sérico de vitamina D, sendo por isso um indicador da biodisponibilidade de vitamina D<sup>(7)</sup>.

Cerca de 99% dos metabólitos da vitamina D circulam ligados à albumina e a DBP (proteína ligadora de vitamina D), uma alfaglobulina estruturalmente semelhante à albumina e à α-feto proteína, que a protege da rápida depuração renal<sup>(8)</sup>.

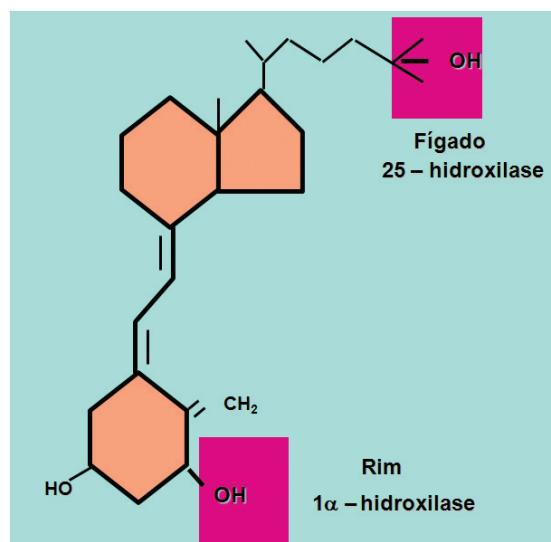
Depois da síntese hepática, a 25OHD é transportada para os rins, pois para se tornar ativo este hormônio necessita sofrer mais uma hidroxilação (Figuras 3 e 4). Esta reação é catalisada pela enzima 1α-hidroxilase, presente predominantemente nos rins, mas também identificada em outras células e tecidos, como monócitos, próstata, placenta, mama, pulmão, cólon, células β-pancreáticas e paratiroides. Nestes tecidos, a ação da 1,25(OH)<sub>2</sub>D produzida parece ser muito mais autócrina e parácrina. Os

**Figura 1** – Fotobiossíntese de vitamina D na pele.



**Figura 2** – Colecalciferol ou Vitamina D<sub>3</sub> e de origem animal e o ergocalciferol ou Vitamina D<sub>2</sub> de origem vegetal.

Apenas um radical metila na cadeia superior diferencia os dois substratos. Possuem mesma atividade biológica, mas com meias-vidas diferentes.

**Figura 3** – Calcitriol ou 1,25 dihidroxivitamina D, a forma ativa da vitamina D.

Para se tornar ativa, a 25 hidroxivitamina D ou calcidiol circulante deve receber uma hidroxila na posição 1 alfa. Esta reação acontece predominantemente nos túbulos renais, catalisada pela enzima 1 αhidroxilase.

níveis plasmáticos obtidos sistemicamente são provenientes em sua maioria da hidroxilação renal. Enquanto a 25OHD tem atividade biológica limitada, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  é o metabólito mais ativo e que estimula a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino.

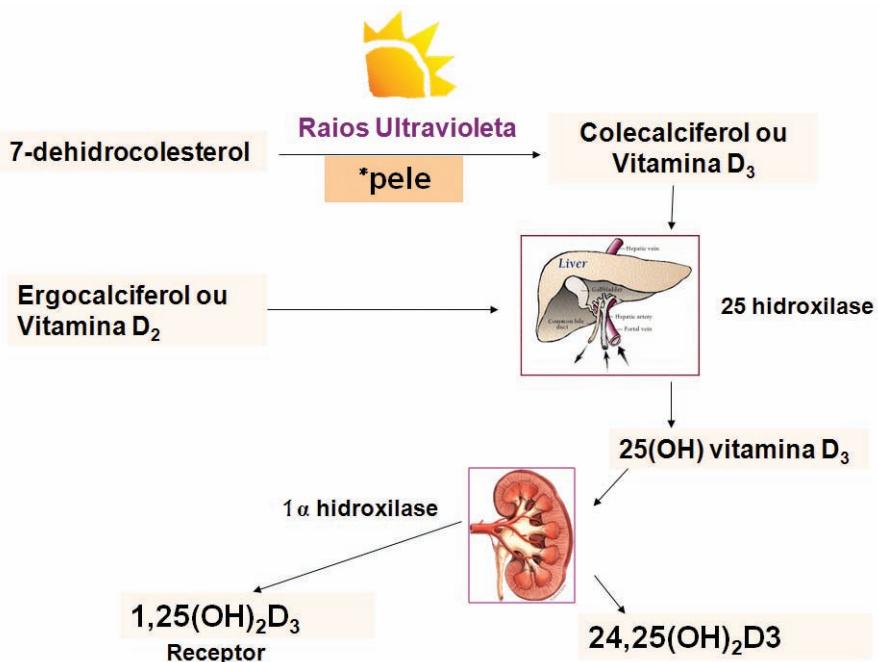
A hidroxilação no rim é estimulada pelo PTH e suprida pelo fósforo. A produção de calcitriol é controlada estreitamente por retrorregulação e influencia sua própria síntese através da diminuição da atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase e acelerando a sua inativação, pela conversão da 25OHD em  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Este mecanismo reflete uma ação direta da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nos rins<sup>6</sup>. O PTH atua diretamente estimulando o gene da 1 $\alpha$ -hidroxilase em cultura de células. Nos rins ocorre a formação de compostos 24-hidroxilados, que são menos ativos que o calcitriol e, possivelmente, representam metabólitos destinados à excreção (**Figura 4**). A  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  também é substrato para 1 $\alpha$ -hidroxilase formando a  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ . Esta, por

sua vez, é metabolizada a ácido calcitroico biologicamente inativo<sup>9</sup>. A meia vida plasmática do calcitriol é estimada entre 3-5 dias nos seres humanos, e 40% de uma dose administrada é excretada dentro de dez dias<sup>10</sup>.

Como sua síntese é estritamente regulada para a manutenção da homeostase do cálcio, a dosagem do calcitriol não pode ser utilizada para controle do *status* de vitamina D no organismo, pois tem sua produção aumentada ou diminuída de acordo com necessidades imediatas deste. Além disso, as concentrações de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  são cerca de mil vezes menores que 25OHD, o que torna mais difícil sua mensuração. Utiliza-se, por estas razões, a 25OHD para avaliar o estoque de vitamina D.

Uma vez absorvida no intestino, a vitamina D (colecalciferol e/ou ergocalciferol) circula no sangue ligada a DBP e desaparece no plasma com meia vida de 19 a 25 horas, mas é estocada em tecido adiposo por períodos prolongados. Ativada no fígado, dá origem à 25OHD que

**Figura 4** – Esquema de metabolização da Vitamina D.



Para se tornar ativa, a vitamina D produzida na pele ou ingerida pela dieta necessita de 2 hidroxilações, transformando-se na  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Esta, por sua vez, retroregula sua síntese e desvia sua produção para o metabólito inerte,  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

tem maior afinidade pela DBP e tem meia-vida de aproximadamente 20 dias, constituindo a principal forma circulante da vitamina D. O platô de elevação plasmática de 25OHD foi descrito em seis semanas, podendo este curto período ser utilizado para avaliação laboratorial de uma suplementação oral da vitamina<sup>(11)</sup>.

A principal via de excreção é biliar e apenas uma pequena parcela da dose administrada é encontrada na urina.

### AÇÕES DA VITAMINA D

O receptor da vitamina D (VDR) pertence à superfamília dos receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteroides, ácido retinoico, hormônio tireoidiano e vitamina D (**Figura 5**). Os principais órgãos-alvo para a 1,25(OH)<sub>2</sub>D são o intestino, osso, glândulas paratireoides e o rim, entretanto, a presença de seus receptores foi demonstrada em quase todos os tecidos (**Figura 6**).

O PTH é um importante estimulador da síntese de calcitriol no rim. Por outro lado, o calcitriol leva a uma diminuição da síntese e secreção de PTH por dois diferentes mecanismos: o aumento do cálcio iônico que representa um sinal inibitório para a secreção e produção do PTH (através do sensor-receptor de cálcio); e também inibe diretamente a síntese do PTH (através do VDR também expresso nas

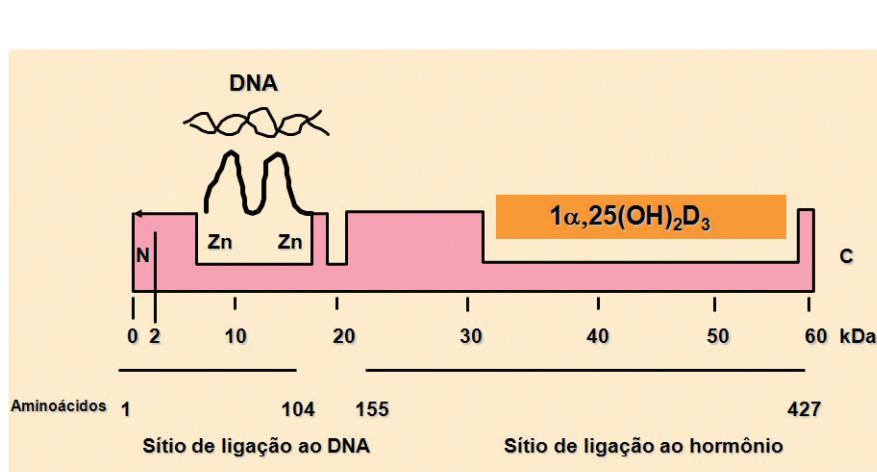
células paratireoidianas). No rim a 1,25(OH)<sub>2</sub>D inibe sua própria síntese e estimula a atividade da 24-hidroxilase.

Evidências sugerem que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimule a mineralização por um processo indireto através do fornecimento dos minerais que serão incorporados na matriz óssea pelo aumento da absorção intestinal destes componentes.

Os osteoblastos possuem receptor para 1,25(OH)<sub>2</sub>D, onde este hormônio modula a expressão gênica de fosfatase alcalina, osteocalcina e proteína ácida gama carbixiglutâmica da matriz. O calcitriol parece desempenhar papel na regulação da função osteoblástica; porém, estas interações ainda necessitam de mais estudos<sup>(12)</sup>.

Portanto, no processo de remodelação óssea, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D é essencial tanto para a formação quanto para a reabsorção. Os próprios osteoclastos maduros não parecem ser diretamente influenciados pelo calcitriol, e tampouco parecem conter receptores de vitamina D. Em combinação com o PTH, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimula a reabsorção óssea, através do aumento na produção de ligante do receptor NFkb (RANKL) e suprimindo a transcrição de osteoprotegerina (OPG). Desta forma, se segue um aumento nos números e na atividade dos osteoclastos, formados a partir de precursores mieloides, recrutando-os para locais de reabsorção<sup>(12, 13)</sup>.

**Figura 5** – Esquema representativo dos domínios funcionais do receptor de vitamina D (VDR).



São 427 aminoácidos que delimitam o sítio de ligação com o calcitriol e o sítio de ligação ao DNA.

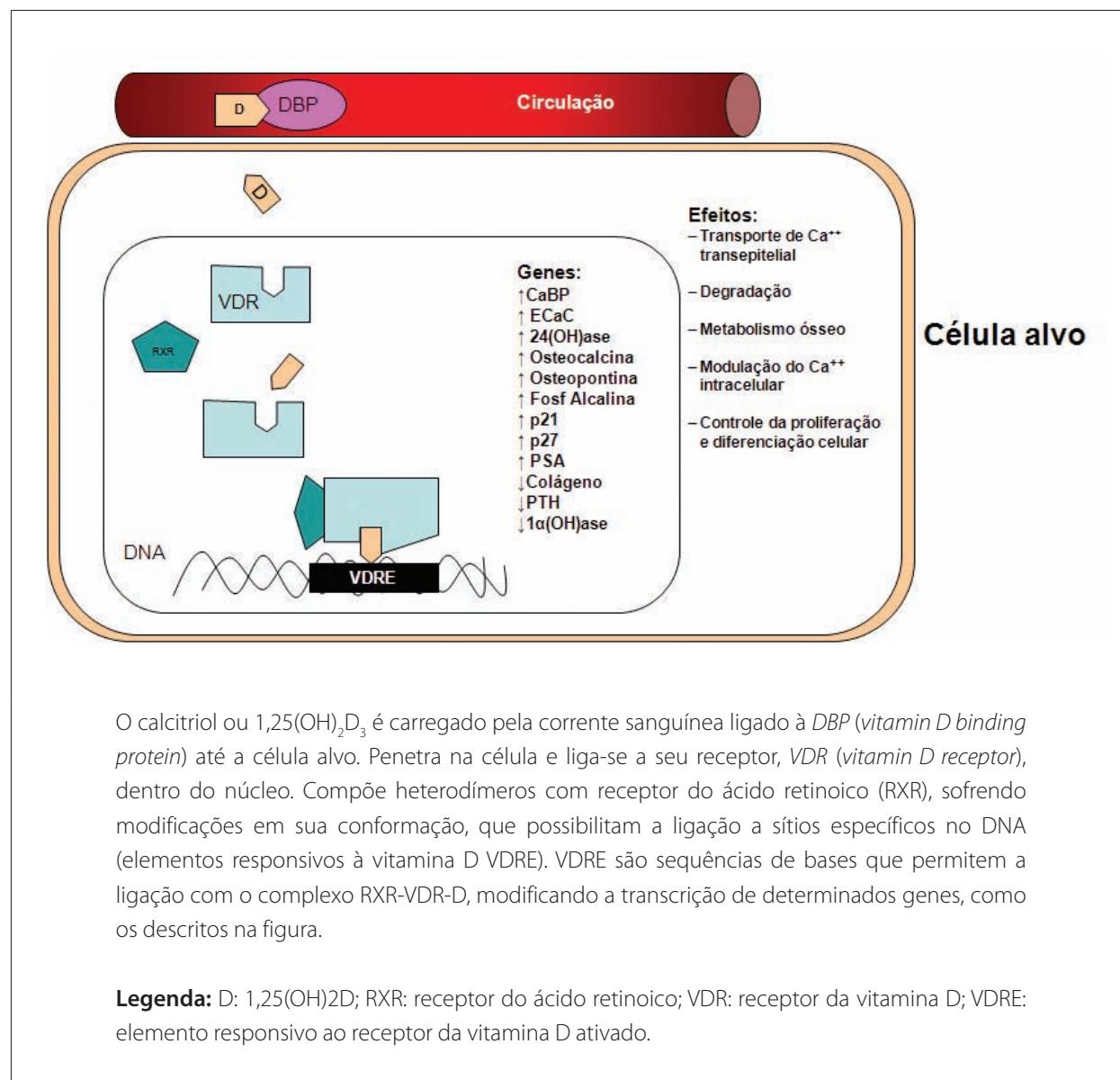
Em pacientes com osteoporose, tratados com bisfosfonatos, a manutenção de níveis adequados de vitamina D parece contribuir para a redução da perda de massa óssea no fêmur<sup>(14)</sup>. Níveis adequados de vitamina D são necessários não apenas para maximizar a resposta aos agentes antirreabsorvivos em termos de densidade mineral óssea, mas para melhorar sua eficácia em reduzir fraturas<sup>(15)</sup>.

Recentemente foram identificados receptores de vitamina D em tecido muscular, indicando ser este um tecido alvo para ação deste hormônio<sup>(12)</sup>. Há várias evidências

de que a vitamina D participa de dois aspectos importantes da função neuromuscular: a força muscular e o equilíbrio<sup>(16)</sup>. A reposição hormonal nos casos de hipovitaminose D associada ao cálcio oral está relacionada com melhora da função neuromuscular, menor risco de quedas e redução do risco de fraturas de fêmur proximal<sup>(17)</sup>.

O receptor de VDR também foi identificado em vários tecidos, como, por exemplo, células hematopoéticas, linfócitos, células epidérmicas, ilhotas pancreáticas, mama, hipófise, músculos, coração, pele, estômago, timo, testículos, ovário, útero, placenta e neurônios. Nestas células,

**Figura 6** – Mecanismo de ação molecular da vitamina D.



O calcitriol ou 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é carregado pela corrente sanguínea ligado à DBP (vitamin D binding protein) até a célula alvo. Penetra na célula e liga-se a seu receptor, VDR (vitamin D receptor), dentro do núcleo. Compõe heterodímeros com receptor do ácido retinoico (RXR), sofrendo modificações em sua conformação, que possibilitam a ligação a sítios específicos no DNA (elementos responsivos à vitamina D VDRE). VDRE são sequências de bases que permitem a ligação com o complexo RXR-VDR-D, modificando a transcrição de determinados genes, como os descritos na figura.

**Legenda:** D: 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; RXR: receptor do ácido retinoico; VDR: receptor da vitamina D; VDRE: elemento responsável ao receptor da vitamina D ativado.

o calcitriol participa de várias ações que não estão relacionadas ao metabolismo do cálcio, possivelmente mediando processos inflamatórios, autoimunes e de controle da pressão arterial. Uma alta prevalência de deficiência de vitamina D foi observada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico<sup>18</sup>. Estudos populacionais associaram sua deficiência a doenças cardiovasculares, diabetes, câncer<sup>19-21</sup>.

Os efeitos antiproliferativos da vitamina D têm sido estudados nos queratinócitos e, como resultado, há o uso clínico do calcipotriene (um análogo do calcitriol) ou mesmo o próprio calcitriol via oral, no tratamento da psoríase. O VDR também está presente em fibroblastos e sua ativação inibe a proliferação e a estimulação da diferenciação terminal destas células<sup>22</sup>.

Também foi identificada a presença de VDR em várias linhagens tumorais, e o efeito antiproliferativo da 1,25(OH)<sub>2</sub>D tem sido estudado em células hematopéticas (leucemias mieloides, células mononucleares induzindo diferenciação), paratiroidianas, de carcinoma de colón e de mama, melanoma maligno e de próstata<sup>23-28</sup>. Seu uso clínico ainda é limitado devido aos efeitos hipercalcêmicos dos análogos desenvolvidos até o momento.

## FATORES DETERMINANTES DAS CONCENTRAÇÕES DE VITAMINA D

Vários fatores são apontados como determinantes nas concentrações plasmáticas de vitamina D, com ênfase para idade, sexo, ingestão, medicações que interfiram em seu metabolismo, cor da pele e exposição solar; neste último estão incluídos fatores como sazonalidade, latitude, grau de poluição da atmosfera, nebulosidade, hábitos de vida, atividade ocupacional e o uso de bloqueadores solares<sup>29</sup>. Desta maneira, grandes disparidades nas concentrações séricas de vitamina D são evidentes quando se compararam diferentes regiões do planeta<sup>30</sup>. As doses-gens laboratoriais podem ser fornecidas em ng/mL ou em nmol/L, e os fatores de conversão entre estas unidades estão disponíveis no **Quadro 1**.

**Quadro 1** – Fatores de conversão para concentrações plasmáticas de 25 OH vitamina D.

$$\text{ng/mL} \times 2,5 = \text{nmol/L}$$

$$\text{nmol/L} \times 0,4 = \text{ng/mL}$$

## SEXO

Alguns autores apontam diferenças entre os sexos. Dawson-Hughes et al. encontraram diferenças significativas de acordo com o sexo em uma população idosa em Boston<sup>31</sup>. Os homens apresentaram concentrações médias maiores de vitamina D que as mulheres (68,9 nmol/L vs 82,4 nmol/L), e a diferença foi evidente apenas no verão. A autora estudou quais seriam as possíveis variáveis que influenciaram a diferença de 25OHD entre os sexos, e somente a ingestão de suplementos com vitamina D correlacionou-se com esta diferença. Stryd et al. demonstraram que os homens jovens têm concentrações de 25OHD um pouco acima das mulheres (1,13 vezes); e esta diferença poderia estar relacionada com a influência hormonal ou estilo de vida<sup>32</sup>. Em outro estudo, Carnevale et al. também demonstraram diferenças entre os sexos, onde os homens (idade média de 39,4 anos) apresentaram valores maiores que os das mulheres (idade média 36,9 anos), tanto no inverno (média de 51,2 vs 38,0 nmol/L, respectivamente) quanto no verão (média 97,5 vs 76,7 nmol/L, respectivamente)<sup>33</sup>.

## IDADE

Com o envelhecimento surgem modificações na epiderme que alteram a capacidade de síntese de vitamina D. Após os 20 anos, a espessura da pele decresce linearmente com a idade e se correlaciona com a diminuição da síntese de colecalciferol, assim como das concentrações de 7-dehidrocolesterol na pele<sup>34</sup>. Em um estudo clássico, jovens saudáveis e idosos foram expostos à mesma quantidade de radiação solar: as concentrações de 25OHD encontradas após 24 horas nos jovens (22-30 anos) foi de 78,1 nmol/L enquanto a dos idosos (62-80 anos) foi de 20,8 nmol/L<sup>35</sup>.

Entre os idosos, principalmente naqueles que vivem em asilos, observa-se baixa ingestão de cálcio e de suplementação com vitamina D associada a hábitos de exposição solar restrita por saírem menos de sua residência e o uso de maior quantidade de vestimentas. Há ainda o fato de haver menor eficiência na síntese cutânea e da atividade da 1α-hidroxilase renal. O conjunto destes fatores faz que esta população seja a mais suscetível para a hipovitaminose D e alterações do metabolismo osteomineral com consequente aumento do risco de fraturas<sup>36-37</sup>.

#### LATITUDE, ESTAÇÃO DO ANO E HORA DO DIA

Há uma variação cíclica anual na disponibilidade da vitamina D, com um pico no final do verão e um decréscimo no final do inverno<sup>38</sup>. Estas alterações são mais evidentes nas regiões onde a latitude (norte ou sul) é maior que 40°<sup>39</sup>. Se estoques suficientes de vitamina D não se formarem no tecido gorduroso durante os meses de verão, é possível que, sem a suplementação de vitamina a essas pessoas, haja risco para hipovitaminose D, porque a produção nos meses de inverno é incapaz de ocorrer na pele<sup>39</sup>.

Outras variáveis, como hábitos de vida e de exposição ao sol, vestuário, quantidade de melanina da pele, uso de protetores solares, também influenciam a síntese de vitamina D e consequentemente as concentrações de 25OHD<sup>36</sup>.

A sazonalidade também se correlaciona com aumento do PTH no inverno, associada à diminuição da massa óssea<sup>40</sup> e ao aumento dos marcadores de remodelação óssea<sup>41</sup>. Vários autores demonstraram em seus estudos que a reposição oral de vitamina D pode evitar variações sazonais da 25OHD, PTH e da massa óssea<sup>42</sup>.

#### HÁBITOS DE VIDA E DE EXPOSIÇÃO SOLAR

A radiação ultravioleta B (290-320 nm) é considerada o fator biologicamente mais ativo na carcinogênese da pele<sup>43</sup>. Coincidentemente, este também é o espectro de ultravioleta que “fotolisa” o 7-dehidrocolesterol (7-DHC) para colecalciferol na pele<sup>44</sup>. Há grande consenso entre os efeitos danosos da exposição crônica à luz solar na pele, levando ao envelhecimento e aumento do risco de câncer da pele. Com isto, ao mesmo tempo que a prática regular da fotoproteção tem sido recomendada para evitar o câncer da pele, há um questionamento se ela poderia levar à deficiência de vitamina D<sup>45</sup>.

Num estudo, jovens foram submetidos à aplicação de protetor solar fator 8 e em seguida expostos a dose eritematosamente mínima de radiação solar. Concluiu-se que os jovens deste estudo não foram capazes de elevar suas concentrações de vitamina D acima dos valores basais<sup>46</sup>. De maneira semelhante, as roupas absorvem a radiação ultravioleta que chegaria à pele<sup>47</sup>.

Um exemplo cotidiano ocorre com habitantes de países islâmicos, o que demonstra claramente esta influência. Na cidade de Beirute, Líbano, 72,8% da população (mulheres: 83,9% e homens: 48,5%) apresenta concentra-

ções abaixo de 30 nmol/L e, destes, 30,7% estavam abaixo de 12,5 nmol/L. A concentração média encontrada foi de 24,2 nmol/L<sup>48</sup>. Os valores mais baixos foram encontrados em mulheres usuárias de véu quando comparadas com as não usuárias (61,8% vs 23,5%). Quando considerada a região de procedência, os homens residentes da área rural tinham maiores concentrações de 25OHD que os da região urbana (40,1 vs 31,5 nmol/L). Este padrão foi verificado em outros estudos realizados em países do Golfo Pérsico<sup>49</sup>.

Em um estudo realizado na cidade de São Paulo, observamos que a formação de vitamina D se correlaciona fortemente com a exposição à RUV ( $r = 0,73$ ) da estação anterior às mensurações. A ciclicidade na concentração sérica de 25OHD e correlação com cálcio ionizado e PTH demonstram a repercussão sistêmica deste hormônio<sup>37</sup>.

#### FATOR OCUPACIONAL

Devgun et al. (1981) demonstraram diferenças nas concentrações de 25OHD em relação à atividade ocupacional. Nesse estudo, trabalhadores de ambiente externo apresentaram concentrações de 25OHD maiores que nos que trabalham em ambiente fechado, e estes, por sua vez, maiores que num grupo de idosos. Nesse mesmo trabalho verificou-se a influência do período de coleta sobre a 25OHD<sup>50</sup>. Maeda et al. (Figura 7) também encontraram concentrações mais baixas de 25OHD em indivíduos que trabalham em ambientes mais fechados (médicos residentes) em relação a indivíduos que têm maior exposição solar (estudantes e trabalhadores)<sup>51</sup>.

#### RAÇA

A melanina é um bloqueador solar natural que absorve eficientemente a radiação ultravioleta e diminui a eficiência da síntese cutânea de colecalciferol. Comparados aos brancos, os negros possuem maior massa óssea, maiores concentrações de PTH e menor excreção urinária de cálcio, além de menores concentrações de 25OHD. Esse PTH mais alto garantiria maior síntese de calcitriol, o que levaria à maior absorção intestinal de cálcio<sup>52</sup>.

#### DISCUSSÃO SOBRE OS VALORES DE NORMALIDADE

A maioria dos trabalhos limita-se ao estudo da 25OHD em indivíduos idosos. Nessas populações, a correlação inversa entre a 25OHD e o PTH é evidente<sup>53-58</sup>. Na hipovitaminose D, a absorção subótima de cálcio estimula o aumento

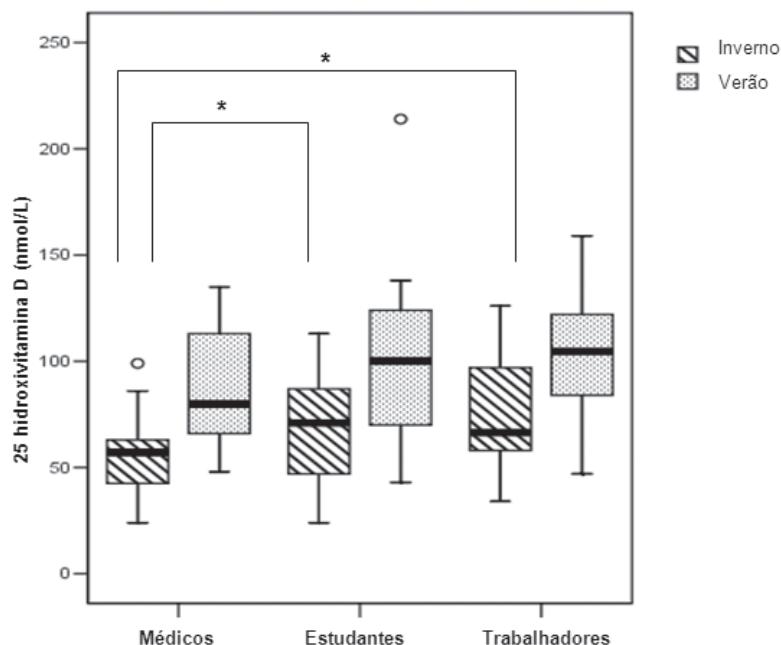
de secreção de PTH, na tentativa de elevar os níveis séricos de cálcio. Por essa razão, o PTH tem sido considerado um marcador da insuficiência e da deficiência de vitamina D (**Figura 8**). Nesses casos, o hiperparatireoidismo secundário estimula a remodelação óssea, principalmente no osso cortical, podendo levar à perda óssea e aumento do risco de fraturas.

Lips e Malabanan consideram que o valor de corte para definição de insuficiência de vitamina D seria de 50 nmol/L, abaixo do qual há aumento da remodelação óssea associada a aumento do PTH<sup>59,60</sup>. Valores abaixo de 12,5 nmol/L caracterizam a deficiência de vitamina D, situação em que alterações de mineralização são evidentes nas biópsias ósseas. Contudo, outros autores consideram valores mínimos de vitamina D acima de 70-80 nmol/L para prevenção de fraturas e máxima absorção intestinal de cálcio<sup>53,61</sup>.

Entretanto, as correlações observadas por diversos autores entre PTH e 25OHD são de pequena magnitude e a isso se soma o fato de que existe uma grande variabilidade individual entre estes dois parâmetros quando analisados isoladamente<sup>59</sup>. Isso sugere que talvez o PTH não deva ser o único fator a ser considerado para se definir a suficiência de vitamina D em um indivíduo.

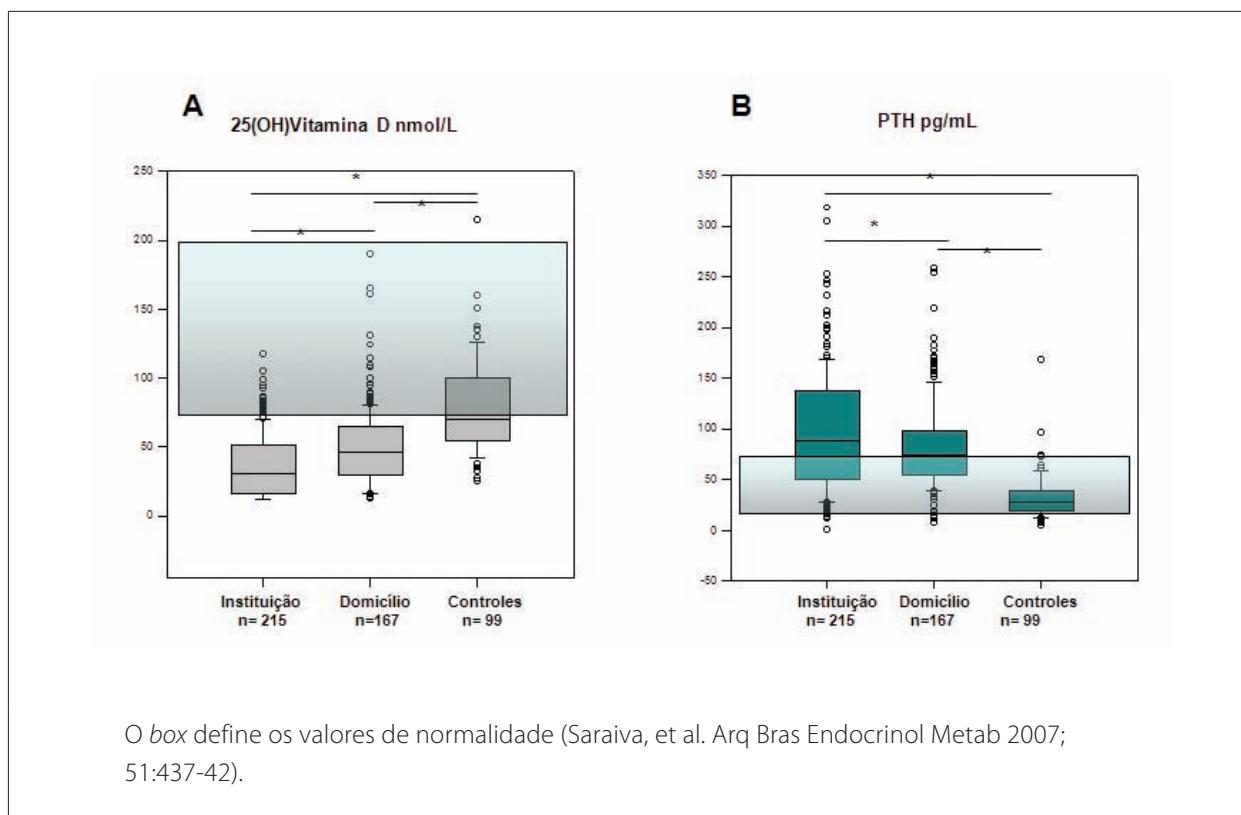
Em populações jovens, por exemplo, esta correlação não é observada com a mesma constância. Docio et al. sugeriram que o limiar para a deficiência de vitamina D em crianças (entre 7 a 10 anos) esteja em torno de 30-50 nmol/L, abaixo do qual se verifica aumento dos níveis de PTH<sup>61</sup>. Olivieri et al. levantaram a hipótese de que os efeitos de um *status* inadequado de vitamina D sobre a massa óssea devam ser diferentes entre adolescentes e adultos<sup>62</sup>. Assim, para faixas etárias maiores, possivelmente haveria a necessidade de maiores concentrações

**Figura 7** – Concentrações de 25 hidroxivitamina D (25OHD) de acordo com a atividade ocupacional e estação do ano na época da coleta.



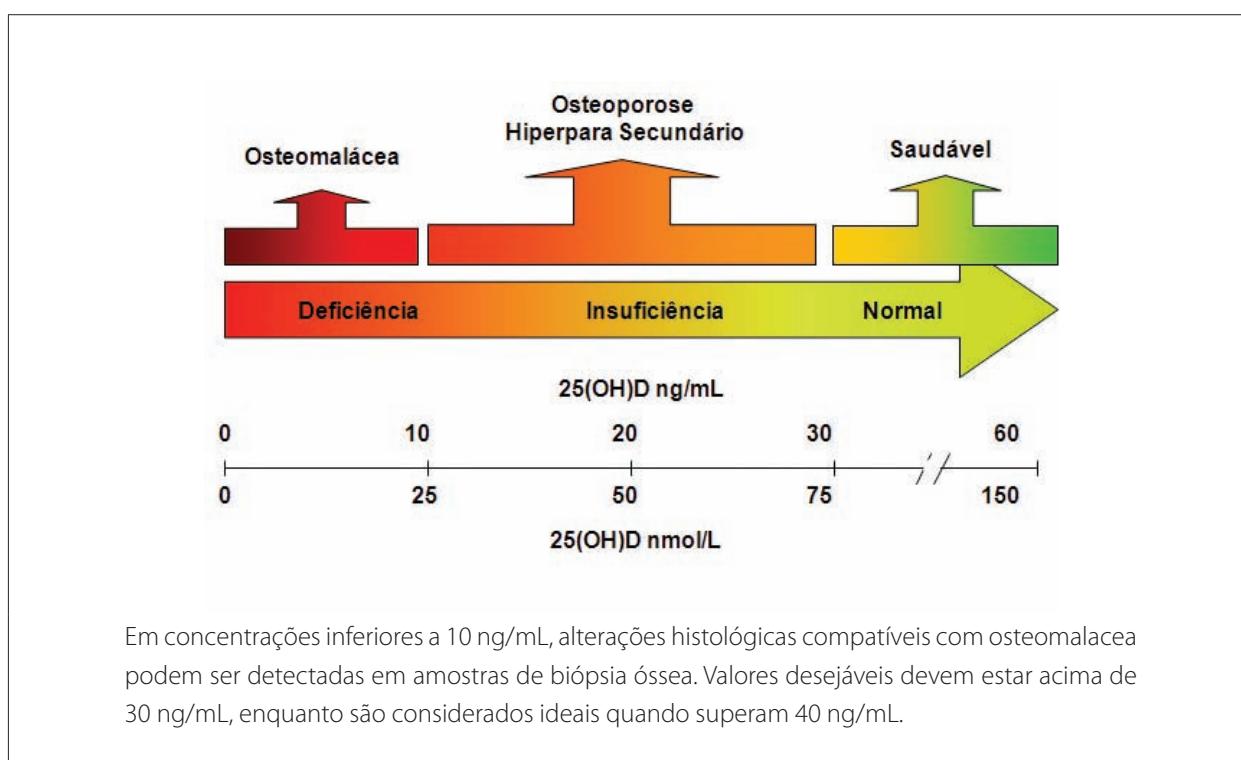
Diferenças significantes foram encontradas apenas no inverno (\*P<0,05, teste de Kruskal Wallis). No verão não houve diferença entre os três grupos. (Maeda SS, et al. Braz J Med Biol Res. 2007;40:1653-9).

**Figura 8** – Valores plasmáticos de 25hidroxivitamina D (A) e PTH (B) em três diferentes populações: idosos institucionalizados, idosos em seu domicílio e controles jovens saudáveis.



O box define os valores de normalidade (Saraiva, et al. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51:437-42).

**Figura 9** – Classificação do *status* de vitamina D de acordo com valores plasmáticos de 25(OH)D.



de 25OHD para normalizar ou diminuir a secreção de PTH. Maeda et al. encontraram média de 86,3 nmol/L em indivíduos jovens brasileiros normais moradores da cidade de São Paulo<sup>(51)</sup>.

Em um recente estudo de revisão buscou-se os níveis ótimos de 25(OH)D plasmáticos se considerados vários desfechos, como melhores densidade mineral óssea, saúde dentária e função muscular, menor risco de quedas e de fraturas e menor incidência de câncer colorretal. Analisando todas as evidências publicadas, conclui-se que os benefícios iniciam-se a partir de 75 nmol/L (30 ng/mL) e seriam ideais entre 90 e 100 nmol/L (36 e 40 ng/mL) (**Figura 9**). Ressalta-se ainda que, para atingir estas concentrações plasmáticas, especialmente em se tratando de indivíduos idosos ou com baixa exposição solar, doses diárias de  $\geq 1.000$  UI de colecalciferol podem ser necessárias, muito acima das doses atualmente recomendadas de 200 para jovens e 600 UI adultos<sup>(63)</sup>. Nos casos com valores de 25O HD abaixo de 50 nmol/L (20 ng/mL), doses de ataque com 50.000 UI semanais ao longo de seis a oito semanas são recomendadas para reabastecimento dos estoques corporais deste nutriente. Somente depois disso é que as doses menores de manutenção (de 400 a 2000 UI/dia) devem ser introduzidas. Existe uma ampla margem de segurança até que ocorram efeitos de intoxicação por vitamina D, que se

manifestam como hipercalciúria e hipercalcemia quando as concentrações plasmáticas superam 250 nmol/L (100 ng/mL). A correção das concentrações plasmáticas de vitamina D é obrigatória sempre, em especial quando se pensa em iniciar tratamento para osteoporose. Adami et al. observaram em um grupo de pacientes osteoporóticas em tratamento com diferentes medicações antirreabsortivas, que o grupo que se apresentava com *status* inadequado de vitamina D (definida como valores de 25OHD < 50 nmol/L) teve 77% mais risco para novas fraturas ao longo do tratamento que o grupo considerado repleto de vitamina D<sup>(15)</sup>.

Concluindo, a vitamina D é um metabólito fundamental dentro da fisiologia humana, funcionando como o precursor de um hormônio potente e poderoso (calcitriol), que atua através de receptores específicos encontrados em praticamente todos os tecidos. Seu efeito mais conhecido se dá sobre o metabolismo osteomineral, mas possui ações comprovadas sobre a modulação da resposta imune, sobre a diferenciação celular e sobre a secreção de diversos hormônios, com insulina e renina. Concentrações inadequadas desse esteroide têm sido relatadas em grande parcela da população como consequência às grandes mudanças socioculturais que testemunhamos no último século. Dessa forma, é fundamental a adequação dessa deficiência nutricional em qualquer situação clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Holick MF. McCollum Awards lecture, 1994: Vitamin D-new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr. 1994; 60:619-30.
2. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of Human Skin Coloration. Journal of Human Evolution 2000;39(1):57-106.
3. Poskitt EME, Cole TJ, Lawson DEM. Diet, sunlight and 25 hydroxyvitamin D in healthy children and adults. Br Med J. 1979(1):221-3.
4. Fraser DR. Vitamin D. Lancet. 1995;345:104-7.
5. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its isomers in human skin. Science. 1982;216:1001.
6. Marcus R. Vitamin D. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutic 9th ed New York, McGraw-Hill, 1996. p.1526-36.
7. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. Am J Clin Nutr. 1982;36:1014-31.
8. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-Globulin). Endocr Rev. 1989;10:294-307.
9. Holick MF, Krane SM, Potts JR. Metabolismo do cálcio, do fósforo e ósseo: hormônios reguladores do cálcio. In: Harrison-Medicina Interna 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1992. p. 244-9.
10. Mawer EB, Blackhouse J, Davies M, Hill LF, Taylor CM. Metabolic fate of administered 1,25-dihydroxycholecalciferol in controls and in patients with hypoparathyroidism. Lancet. 1976;1:1203-6.
11. Canto-Costa MHS, Kunii I, Hauache OM. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. Braz J Med Biol Res. 2006;39(1):91-8.
12. Mimura H, Cao X, Ross FP, Chiba M, Teitelbaum SL. 1,25-dihydroxyvitamin D3 transcriptionally activates the  $\beta$ 3-integrin subunit gene in avian osteoclast precursors. Endocrinology. 1994;134:1061-6.
13. Dusso A, Brown AJ, Slatopolski E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289:8-28.

14. Deane A, Constancio L, Fogelman I, Hampson G. The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in post-menopausal osteoporosis. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2007;8:3.
15. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20:239-44.
16. Pedrosa MAC, Lazaretti-Castro M. Vitamina D e função neuromuscular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:495-502.
17. Pfeifer M, Begerow B, Minnie HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int.* 2002;Jan;56(1):51-6.
18. Borba VZC, Vieira JGH, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009 Mar;20(3):427-33.
19. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89:552-72.
20. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev.* 1992;13:719-64.
21. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):362-71.
22. Holick MF. Vitamin D and the Skin: photobiology, physiology and therapeutic efficacy for psoriasis, In Heersch JNM, Kanis JA, eds. *Bone and Mineral Research*, vol 7. Amsterdam: Elsevier, 1990;313-366.
23. Reichel H, Koeffler HP, Norman W. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med.* 1989;320:980-91.
24. Shinbori T, Yamada M, Kakimoto K, Araki A, Onoue K. Development of contact-mediated accessory function for T-cell proliferation in a human promyelocytic leukemia cell line, HL-60, by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Immunology.* 1992; 75:619-25.
25. Nygren P, Larsson R, Johansson H, Ljunghall S, Rastad J, Akerson G. 1,25(OH)2D3 inhibits hormone secretion and proliferation but not functional dedifferentiation of culture bovine parathyroid cells. *Calcif Tissues Res.* 1988;43:213-8.
26. Holt PR, Arber N, Halmos B, et al. Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxyvitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; Jan;11(1):113-9.
27. Bortman P, Folgueira MA, Katayama ML, Smitcovsky IM, Brentani MM. Antiproliferative effects of 1,25 dihydroxyvitamin D D3 on breast cells: a mini review. *Braz J Med Biol Res.* 2002;Jan;35(1):1-9.
28. Polek TC, Weigel NL. Vitamin D and prostate cancer. *J Androl.* 2002;Jan-Feb;23(1):9-17.
29. Lips P. Vitamin deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4), 477-501.
30. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992; 93:69-77.
31. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season and serum parathyroid hormone concentration in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65:67-71.
32. Stryd RP, Gilbertson TJ, Brunden MN. A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D3 serum levels in normal humans. *J Clin Endoc Metab.* 1979;48:771-5.
33. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from Southern Italy: Seasonal and gender differences. *Osteoporosis International.* 2001;12:1026-30.
34. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Christopher Nordin BE. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D *Am J Clin Nutr.* 1993;58:882-5.
35. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Investigation.* 1985;76:1536-8.
36. Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, Ginkel van FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endoc Metab.* 1983;57:204-6.
37. Saraiva GL, Cedoroglo MS, Ramos LR, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23°34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
38. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4952-56.
39. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:373-8.
40. Dawson Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris SS, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1991;115:505-12.
41. Vanderschueren D, Gevers G, Dequeker J, et al. Seasonal variation in bone metabolism in young healthy subjects. *Calcified Tissue International.* 1991; 49:84-9.
42. Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: A randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8): 1221-30.
43. Cole CA, Forbes PD, Davies RE. No action spectrum for UV photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol.* 1986;43:275-840.
44. Holick MF. The photobiology of vitamin D and its consequences for humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;453:1-13.

- 45.** Holick MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet.* 2001;357:4-5.
- 46.** Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1165-8.
- 47.** Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1099-103.
- 48.** Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res.* 2000;15(9):1856-62.
- 49.** Sedrani SH, Elidrissy AWTH, Eln Arabi KM. Sunlight and vitamin D status in normal Saudi subjects. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:324-8.
- 50.** Devgun MS, Paterson CR, Johnson BE, Cohen C. Vitamin D nutrition in relation to season and occupation. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:1501-4.
- 51.** Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:1653-9.
- 52.** Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest.* 1985;76:470-3.
- 53.** Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713-6.
- 54.** Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: Confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: The Decalyos II Study. *Osteroporos Int.* 2002;13:257-64.
- 55.** Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993;58: 187-91.
- 56.** Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 3086-90.
- 57.** McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 1998;8(Suppl 2):S3-S6.
- 58.** Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(3):437-42.
- 59.** Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev.* 1982;3:331-66.
- 60.** Malabanan AO, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998;351:805-6.
- 61.** Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: A potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res.* 1998;13:544-8.
- 62.** Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, Chaperon A, Kizlanski A. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int.* 2000;67(3):220-4.
- 63.** Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willet WC, et al. Estimation of optimal concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.

# Prevenção e tratamento da osteoporose

Cristiano A. F. Zerbini, Andrea B. Vannucci Lomonte

No primeiro contato clínico com um paciente torna-se necessária uma avaliação dos fatores de risco associados à diminuição da massa óssea, levando em conta que uma grande variedade de doenças e hábitos, que fazem parte do estilo de vida, podem levar à osteoporose. [Esses fatores de risco encontram-se relacionados no estudo *Abordagem do risco de fratura*, páginas 42 a 44 desta publicação.] Muitos destes riscos tornam-se evidentes durante a anamnese e o exame físico.

Em algumas situações pouco usuais, como na osteoporose feminina antes dos 50 anos e na osteoporose masculina, a procura de fatores de risco pode, muitas vezes, determinar uma causa secundária da perda de massa óssea. A presença de fatores de risco também é importante na indicação do exame de densitometria óssea. Mulheres acima de 65 anos e homens acima de 70 anos já têm indicação da medida da densidade mineral óssea (DMO) pela própria idade. Fatores clínicos para fratura como baixo peso, fratura prévia ou terapêutica associada à perda de massa óssea (corticosteroides, por exemplo) são indicações para densitometria óssea independentes da idade. [Essas indicações encontram-se bem explicitadas no estudo *O uso clínico da densitometria*, páginas 35 a 41 desta publicação.] A avaliação da intensidade da perda óssea permite estabelecer um prognóstico e otimizar a estratégia terapêutica. Essa avaliação inclui quatro componentes: quantificação da massa óssea (densitometria), identificação de fraturas prévias por fragilidade (quadril, vértebra, punho), identificação dos fatores de risco e abordagem da velocidade de perda óssea (repetição periódica da densitometria e marcadores bioquímicos). Estes parâmetros terão influência decisiva na tomada de decisão clínica e na individualização da terapêutica.

## ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA DA OSTEOPOROSE

Mudanças nos hábitos de alimentação, prática de exercícios físicos e tratamento de possíveis morbidades associadas à osteoporose têm papel importante na preservação da massa óssea e na prevenção de fraturas. A abordagem não medicamentosa da osteoporose inclui:

1) manutenção e melhora da mobilidade, 2) aconselhamento nutricional, 3) tratamento de doenças associadas e diminuição dos fatores de risco e 4) tratamento de morbidades associadas às fraturas.

### MOBILIDADE

Sedentarismo e imobilização prolongada por qualquer motivo são deletérios para o esqueleto. Exercícios realizados regularmente fortalecem os ossos e são importantes para a saúde em geral. Exercícios sem carga, como andar, praticar natação e ginástica aeróbica melhoram o bem-estar e a coordenação e diminuem a ocorrência de quedas. Exercícios com carga provocam maior tensão muscular e podem melhorar a saúde óssea. Exercícios muito vigorosos não adicionam maior ganho para a massa óssea e eventualmente podem induzir insuficiência gonadal e agravar a perda óssea. Para os pacientes com diagnóstico de osteoporose, uma planificação de exercícios regulares é necessária e parte importante do tratamento.

### ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL

Ingestão adequada de cálcio e vitamina D é um meio seguro e eficaz de diminuição do risco de fratura. A eficácia da combinação desses agentes na redução do risco de fraturas, quando utilizados rotineiramente e de forma adequada, foi demonstrada em estudos controlados<sup>(1)</sup>. A ingestão de cálcio é necessária para a aquisição completa do pico de massa óssea e posteriormente para a manutenção da estrutura do esqueleto durante toda a vida. Uma diminuição na ingestão de cálcio promove uma retirada de cálcio do esqueleto para que seja mantido o nível de cálcio sérico circulante adequado (prioridade do organismo). A retirada contínua de cálcio dos ossos leva a seu enfraquecimento, aumentando a probabilidade de fratura. A recomendação atual é que sejam ingeridos 1.200 mg de cálcio por dia por todas as mulheres com 50 anos ou mais. Doses diárias superiores a 1.200 mg não adicionam benefício e podem aumentar a probabilidade de doença cardiovascular ou cálculos renais. A National Osteoporosis Foundation<sup>(1)</sup> desenvolveu um método de avaliação do conteúdo de cálcio presente na dieta do

paciente (**Tabela 1**). A ingestão adequada de cálcio pela dieta é a primeira recomendação. Quando a ingestão de cálcio alimentar for insuficiente, devem ser usados suplementos de cálcio. O conteúdo de cálcio elementar varia entre os produtos disponíveis. O carbonato de cálcio contém 40% de cálcio elementar por peso enquanto o gluconato de cálcio contém apenas 9%. Embora existam algumas diferenças na biodisponibilidade do cálcio entre os produtos disponíveis, elas são de pouca significância terapêutica. A disponibilidade do cálcio aumenta quando ingerido com as refeições. A dose de cálcio diária deve ser dividida em não mais que 500 mg por tomada, pois a capacidade de absorção acima dessa quantidade, por vez, é muito pequena. Os efeitos adversos do cálcio suplementar são mínimos, e algumas pacientes queixam-se de náusea e obstipação intestinal.

A vitamina D tem importante papel em várias funções do organismo humano, incluindo absorção de cálcio, manutenção do metabolismo ósseo, do tônus muscular e bom equilíbrio à movimentação. [Nesta publicação há um trabalho inteiramente dedicado ao estudo da vitamina D, intitulado *Deficiência adquirida de vitamina D*, páginas 67 a 79.] A dose ideal de vitamina D para reposição diária ainda está sujeita a estudos. Para adultos com 50 anos ou mais, a quantidade sugerida para ingestão de vitamina D é de 800 a 1.000 unidades internacionais (UI) por dia. Essa ingestão promove um nível sérico de 25(OH)D em torno de 30 ng/ml (75nmol/L). Embora alguns alimentos contenham vitamina D, como cereais, peixes de água salgada e fígado, a maior fonte natural dessa vitamina é a transformação cutânea de um precursor em vitamina D pela ação dos raios ultravioleta incidentes. Muitos indivíduos idosos têm deficiência de vitamina D, incluindo os que têm limitações físicas e saem pouco de casa, os idosos institucionalizados e os indivíduos com doença crônica com má absorção intestinal ou insuficiência renal. Níveis

séricos de 25(OH)D devem ser medidos nestes pacientes e a correção dos níveis deve ser realizada para que não ocorra hiperparatiroidismo secundário com consequentes efeitos deletérios para a massa óssea.

#### TRATAMENTO DE DOENÇAS ASSOCIADAS E FATORES DE RISCO

O tratamento de doenças associadas à perda de massa óssea deve ser realizado com toda brevidade impedindo assim a ocorrência de fraturas por fragilidade. Hiperparatiroidismo primário, tireotoxicose, hipercortisonismo e doença celíaca são alguns exemplos. Muitas vezes apenas o tratamento da doença de base não é suficiente para reverter a perda óssea e um tratamento específico para a proteção do esqueleto deve ser associado. Modificações no estilo de vida podem ser de grande ajuda na preservação da massa óssea e redução do risco de fratura. Embora o hábito de fumar seja um risco menor para o esqueleto, sua interrupção terá efeitos benéficos não apenas para a massa óssea com também para a saúde em geral.

O uso excessivo de álcool deve ser evitado, embora pequenas doses não tenham efeito negativo sobre ossos, podendo inclusive associar-se a um pequeno aumento da massa óssea. Doses superiores a três porções (*drinks*) por dia aumentam a probabilidade de quedas, sendo uma das principais causas de osteoporose em homens. O risco de quedas pode ser diminuído por medidas simples, porém, de grande eficácia: manutenção de níveis séricos adequados de vitamina D; correção de problemas visuais e auditivos; avaliação neurológica; revisão de medicações hipnóticas e psicotrópicas que possam alterar o equilíbrio; e adequação do meio ambiente de vida do paciente com retirada de tapetes escorregadios de casa e manutenção de ambientes bem iluminados. Para os pacientes que apresentam maior risco de quedas e para os que já sofreram fratura de quadril, protetores laterais acolchoados de quadril são recomendados.

**Tabela 1** – Cálculo de estimativa da ingestão de cálcio diário.

Produto	Quantidade diária	Conteúdo de cálcio (mg)	Cálcio (mg)
Leite (240 mL)	_____	x 300	= _____
Iogurte (240 mL)	_____	x 400	= _____
Queijo (28,35 g)	_____	x 200	= _____
		TOTAL	= _____

Total acima + 250 mg de fontes alimentares não lácteas = total de cálcio ingerido por dia.

#### TRATAMENTO DAS MORBIDADES ASSOCIADAS ÀS FRATURAS

Fraturas de quadril e das vértebras podem causar dor e levar à imobilização, prolongando o restabelecimento do paciente e provocando uma subsequente perda óssea.

Após a ocorrência de fratura, a mobilização do paciente deve ser realizada precocemente. Nas fraturas de quadril, a fixação interna ou a hemiartroplastia tem a vantagem de permitir uma mobilização mais rápida em comparação com o tratamento conservador, evitando assim a perda óssea associada a uma imobilização mais prolongada. A avaliação da massa óssea (densitometria) deve ser realizada o mais breve possível para que seja prescrito o tratamento adequado. No pós-operatório torna-se importante um bom aporte proteico associado à suplementação de cálcio e vitamina D quando indicado.

Cerca de 30% das fraturas vertebrais são sintomáticas e designadas como fraturas vertebrais clínicas; 70% são assintomáticas e diagnosticadas apenas por um método de imagem. A dor aguda que pode ocorrer após uma fratura vertebral recente pode ser tratada com repouso no leito, calor local, leve massagem muscular paravertebral e/ou aplicação de estimulação neural elétrica transcutânea (Tens). O uso temporário de suportes (coletes, cintas) pode ajudar o paciente a recuperar suas atividades diárias mais rapidamente. O repouso no leito deve ser o mais breve possível (alguns dias), impedindo a imobilização prolongada com aumento da perda óssea. O tratamento mais prolongado das fraturas vertebrais sintomáticas inclui exercícios de fortalecimento muscular e de flexibilidade da coluna (exercícios com forte tração mecânica e com objetos pesados devem ser evitados) e uso de analgésicos e suportes para a realização de algumas tarefas.

#### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OSTEOPOROSE

O tratamento farmacológico é considerado para os pacientes que, a critério clínico, não teriam diminuição adequada do risco de fratura apenas com o tratamento não farmacológico. Mulheres na pós-menopausa e homens com 50 anos ou mais que apresentem fratura prévia de quadril ou vértebra e aqueles com *T-score* menor ou igual a -2,5 na coluna ou colo femoral tem, a critério clínico, indicação de tratamento farmacológico. Neste grupo, causas secundárias de perda óssea devem ser investigadas e excluídas. Os pacientes com osteopenia (*T-score* menor que -1 e maior que -2,5) podem ser submetidos a tratamento

farmacológico na dependência da avaliação clínica dos fatores de risco associados à perda de massa óssea. No Brasil este grupo de pacientes terá a indicação de tratamento farmacológico facilitada quando o instrumento de avaliação Frax estiver disponível em nosso País. [Para uma análise pormenorizada desse instrumento, consulte o estudo *Abordagem do risco de fratura*, páginas 42 a 44 desta publicação.] Todas as indicações de abordagem citadas, relativas ao tratamento não farmacológico, aplicam-se também aos pacientes que receberão terapêutica medicamentosa. Mudança de hábitos de vida, exercícios, bom aporte de cálcio e vitamina D e tratamento de comorbidades devem ser levados em conta também quando a opção for o tratamento farmacológico.

Atualmente existem vários medicamentos capazes de modificar favoravelmente o metabolismo ósseo. A disponibilidade desses agentes pode variar entre países, portanto, as opções de tratamento podem também apresentar diferenças; as indicações de cada medicação, porém, são universais. Várias dessas medicações são utilizadas tanto na prevenção quanto no tratamento da osteoporose; ao longo deste estudo, essas indicações serão abordadas individualmente. As medicações disponíveis podem ser divididas em inibidores da reabsorção óssea (antiosteoclasto) e estimuladores da formação óssea (pró-osteoblasto). A **Tabela 2** mostra as medicações disponíveis e aprovadas para o tratamento farmacológico da osteoporose.

#### INIBIDORES DA REABSORÇÃO ÓSSEA

Esta classe é composta da maioria dos medicamentos usados para tratar a osteoporose. São primariamente inibidores da reabsorção óssea e, portanto, do processo de remodelação. A remodelação óssea acelerada, como é vista na pós-menopausa, aumenta o risco de fratura provavelmente devido aos efeitos deletérios na microarquitetura dos ossos provocada pela rápida absorção. A intensa atividade osteoclástica pode levar à perfuração das trabéculas ósseas. Os medicamentos antirreabsorção reduzem o risco de fratura em parte por diminuir a velocidade da remodelação óssea. Essa desaceleração da remodelação, que permite melhor preservação da arquitetura óssea, é responsável pela maior parte do efeito antifratura dos antirreabsortivos. O aumento da massa óssea tem um papel discreto no efeito antifratura dos antirreabsortivos. A administração desses agentes pode

levar a um pequeno aumento da massa óssea não superior a 10% na coluna e menor em outros locais do esqueleto. Este incremento do tecido ósseo ocorre geralmente nos três primeiros anos de terapêutica. Após esse período a continuação do tratamento pode estabilizar a massa óssea ou permitir ainda pequenos incrementos, dependendo da medicação utilizada. Como uma medicação antirreabsortiva produz aumento da densidade mineral óssea? O osso novo formado (osteóide) tem sua mineralização dividida em duas fases. A mineralização primária ocorre logo após a formação do osteóide, durante o processo de remodelação óssea, e a mineralização secundária ocorre lentamente em incrementos progressivos, aumentando o conteúdo mineral do osso antigo. Ao diminuir o ritmo de remodelação, os agentes antirreabsortivos permitem melhor mineralização secundária levando, portanto, a um maior acúmulo de mineral no tecido ósseo. Dessa forma, o aumento da densidade mineral óssea (observado no exame de densitometria) após o uso prolongado de um agente antirreabsortivo significa não propriamente aumento da massa óssea (matriz orgânica), mas apenas aumento em sua mineralização. Os ganhos de massa óssea e, principalmente, a diminuição da velocidade da remodelação decorrente da inibição da reabsorção óssea associam-se à redução do risco de fraturas. A eficácia antifratura dos agentes

antirreabsorção é diferente para cada medicação. Essa classe de medicamentos é composta por: bisfosfonatos, calcitonina, estrógeno, moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs) e denosumabe.

### BISFOSFONATOS

Bisfosfonatos são compostos análogos ao pirofosfato inorgânico com grande afinidade pelo tecido ósseo. Uma vez absorvidos e biodisponíveis na circulação, estes agentes ligam-se ao mineral ósseo e são liberados pouco a pouco quando ocorre a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Durante o processo reabsortivo os osteoclastos internalizam os bisfosfonatos, ficando expostos a altas concentrações desses compostos. Os bisfosfonatos nitrogenados, tais como o alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato, agem sobre os osteoclastos pelo bloqueio do processo de prenilação, ou seja, da ligação covalente de radicais lipídicos com pequenas proteínas sinalizadoras GTPases, ligação esta necessária para o acoplamento dessas proteínas à membrana celular. Bloqueando este processo, os bisfosfonatos impedem a transmissão de sinais que organizam a borda em escova dos osteoclastos, organela responsável pela função reabsortiva dessas células. Os bisfosfonatos, quando administrados oralmente, são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal. Essa absorção fica em torno de 1% a 5% da

**Tabela 2** – Eficácia antifratura dos tratamentos mais frequentemente utilizados para a osteoporose pós-menopausa associados a cálcio e vitamina D conforme estudos randomizados controlados.

	EFEITO NO RISCO DE Fx VERTEBRAL		EFEITO NO RISCO DE Fx NÃO VERTEBRAL	
	Osteoporose	Osteoporose estabelecida <sup>a</sup>	Osteoporose	Osteoporose estabelecida <sup>a</sup>
Alendronato	+	+	NA	+ (incluindo quadril)
Risedronato	+	+	NA	+ (incluindo quadril)
Ibandronato	NA	+	NA	+ <sup>b</sup>
Ácido zoledrônico	+	+	NA	NA (+) <sup>c</sup>
TRH	+	+	+	+
Raloxifeno	+	+	NA	NA
Teriparatida e PTH	NA	+	NA	+
Denosumabe	+	+	NA	+
Ranelato de estrôncio	+	+	+ (incluindo quadril)	+ (incluindo quadril)

NA: sem evidência disponível; +: droga efetiva; a: mulheres com Fx vertebral prévia; b: em subgrupos de pacientes apenas (análise pós-hoc); c: grupo misto de pacientes com e sem fraturas vertebrais prevalentes.

dose ingerida, mas pode ser reduzida a zero na presença de alimentos contendo cálcio ou outro cátion divalente capaz de quelar o bisfosfonato. Quando ingerido, o contato do bisfosfonato com a mucosa do esôfago pode eventualmente produzir esofagite. Para evitar o contato prolongado desse medicamento com a mucosa esofágica, alguns cuidados devem ser tomados: 1) bisfosfonatos não devem ser administrados por via oral para pacientes com problemas do trato digestivo alto, 2) bisfosfonatos orais não devem ser dados a pacientes que desenvolveram quaisquer sintomas de esofagite, e 3) bisfosfonatos devem ser tomados sozinhos com o estômago vazio pela manhã, logo após o paciente se levantar, com um copo de água (240 ml). O paciente deve permanecer em jejum por pelo menos meia hora (alendronato e risedronato) ou uma hora (ibandronato) após a tomada da medicação e manter-se de pé ou sentado de 30 a 60 minutos para diminuir o risco de refluxo gástrico. Alguns pacientes referem dificuldade de deglutição do comprimido e por essa razão recomenda-se a ingestão com um copo de água cheio. Os bisfosfonatos administrados por via endovenosa (ácido zoledrônico e ibandronato) oferecem uma alternativa para os pacientes que têm intolerância aos bisfosfonatos orais, incluindo dispepsia e úlcera gástrica. Os bisfosfonatos endovenosos podem provocar sintomas parecidos com os de uma gripe (cefaleia, mal-estar) nos primeiros dias após a aplicação. Esses sintomas podem ser prevenidos ou minorados com o uso de acetaminofeno. Raramente os bisfosfonatos endovenosos causam hipocalcemia, a qual pode ocorrer nos pacientes com deficiência de vitamina D. Assim, torna-se prudente avaliar o nível de vitamina D antes de administrar a medicação e, se necessário, suplementar essa vitamina antes do tratamento com o bisfosfonato.

Uma parte do bisfosfonato absorvido liga-se ao osso e o restante é eliminado na urina. Os bisfosfonatos não devem ser usados em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 35 ml/min.

#### *ALENDRONATO*

O alendronato é efetivo para a prevenção e o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Também tem efetividade comprovada no tratamento da osteoporose em homens e nos pacientes em uso de corticosteroides. Suas formulações disponíveis são compri-

midos de 10 mg para uso diário, comprimidos de 70 mg para uso semanal e comprimidos de 70 mg associados a 2.800 UI ou 5.600 UI de vitamina D3. Vários ensaios clínicos demonstraram que o alendronato aumenta a densidade mineral óssea e reduz o risco de fraturas<sup>(2-11)</sup>. No *Fracture Intervention Trial (FIT)*, um extenso ensaio clínico em mulheres na pós-menopausa com baixa DMO, o alendronato foi comparado ao placebo em 2.027 mulheres apresentando baixa DMO no colo femoral e pelo menos uma fratura vertebral; o alendronato aumentou a DMO da coluna em 6,2% e do colo femoral em 4,1, e reduziu o risco de fratura vertebral em aproximadamente 50%, e do quadril e punho em aproximadamente 30%.

#### *RISEDRONATO*

O risedronato é efetivo para a prevenção e o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, no tratamento da osteoporose em homens e nos pacientes em uso de corticosteroides. Suas formulações disponíveis são comprimidos de 5 mg para uso diário, comprimidos de 35 mg para uso semanal, e comprimidos de 150 mg para uso mensal. No estudo *Vertebral Efficacy with Risedronate (VERT)* 2.458 mulheres na pós-menopausa com osteoporose receberam risedronato ou placebo<sup>(12)</sup>. Nesse estudo o risedronato reduziu a incidência de fraturas vertebrais em cerca de 41% a 49% e de fraturas não vertebrais em 36% em três anos. Houve redução significante após o primeiro ano de tratamento nos pacientes que já tinham uma fratura vertebral prévia. Em outro estudo<sup>(13)</sup>, o risedronato diminuiu o risco de fratura de quadril em 40% em um grupo de 5.445 mulheres com idade entre 70 e 79 anos com osteoporose.

#### *IBANDRONATO*

O ibandronato é efetivo para a prevenção e o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Suas formulações disponíveis são comprimidos de 150 mg para uso mensal e injeções EV de 3 mg para serem aplicadas trimestralmente. Em um estudo utilizando doses diárias ou intermitentes<sup>(14)</sup>, o ibandronato mostrou eficácia tanto em aumentar a densidade mineral óssea quanto em reduzir o risco de fratura vertebral. Sua eficácia em reduzir fraturas não vertebrais foi demonstrada nesse estudo apenas para pacientes com *T-score* do colo femoral abaixo de -3. Uma metanálise dos estudos fase III mostrou

redução de fraturas não vertebrais com doses mais altas de ibandronato<sup>(15)</sup>.

#### ÁCIDO ZOLEDRÔNICO (ZOLEDRONATO)

O ácido zoledrônico é efetivo para a prevenção e o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, no tratamento da osteoporose em homens e nos pacientes em uso de corticosteroides. Esse bisfosfonato é disponível apenas para uso endovenoso na dose de 5 mg, administrado uma vez ao ano. A infusão do medicamento deve se estender por pelo menos 15 minutos. No estudo *Horizon*, 7.765 mulheres na pós-menopausa com osteoporose foram randomizadas para ácido zoledrônico ou placebo endovenoso uma vez ao ano por três anos consecutivos. No grupo do ácido zoledrônico houve uma diminuição de 70% na incidência de novas fraturas vertebrais, 25% de fraturas não vertebrais e 41% de redução de fraturas de quadril<sup>(16)</sup>. Em outro estudo<sup>(17)</sup>, 2.127 homens e mulheres com fratura de quadril prévia, a administração de 5 mg EV de ácido zoledrônico diminuiu o risco relativo de novas fraturas em 35% após 1,9 anos de tratamento.

#### EFEITOS ADVERSOS DOS BISFOSFONATOS

Além dos efeitos colaterais gastrointestinais (dificuldade de engolir, esofagite, úlcera gástrica) semelhantes para os bisfosfonatos orais e a eventual hipocalcemia com os bisfosfonatos endovenosos, outros efeitos colaterais têm sido relatados.

Distúrbios visuais – efeitos colaterais dos bisfosfonatos foram relatados e incluem dor, visão embaçada, conjuntivite, uveíte e esclerite. Embora descritos em alguns casos, esses distúrbios são raros<sup>(18,19)</sup>.

Dores musculares – embora pouco frequentes, alguns pacientes relatam fortes dores musculares e articulares após dias, meses e eventualmente anos após o início do tratamento com bisfosfonatos. Esses sintomas nem sempre desaparecem com a interrupção da medicação. A possibilidade de sua ocorrência deve ser discutida com o paciente no início do tratamento<sup>(20)</sup>.

Osteonecrose da mandíbula – esse efeito adverso é caracterizado por exposição de osso em uma região oral associada a dor, edema, infecção local e eventual fratura da mandíbula. Seu aparecimento foi descrito em pacientes recebendo terapêutica crônica com bisfosfonatos. A grande maioria dos pacientes descritos tinha câncer e

estava sob tratamento com bisfosfonatos endovenosos em altas doses como coadjuvantes da terapêutica oncológica. Alguns casos foram relatados em pacientes recebendo bisfosfonatos para tratamento da osteoporose<sup>(21)</sup>. Estima-se que o risco desse efeito adverso em pacientes utilizando bisfosfonatos para tratamento da osteoporose seja 1/10.000 a 1/100.000 pacientes-ano. Fatores de risco associados à osteonecrose da mandíbula incluem bisfosfonatos endovenosos, duração do tratamento, terapêutica oncológica, extração dentária, implante dentário, corticosteroides, fumo e doença odontológica pré-existente. Ao iniciar o tratamento com bisfosfonatos orais ou endovenosos, recomenda-se que o médico discuta os riscos, sinais e sintomas de osteonecrose da mandíbula. Boa higiene oral e visitas regulares ao dentista são recomendadas. Manipulações dentárias invasivas (extrações, implantes) devem ser comunicadas ao médico antes de sua realização. A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons sugere que qualquer cirurgia dental (extrações, implantes) deve ser realizada normalmente em pacientes que utilizaram bisfosfonatos por menos de três anos. Para os que utilizaram bisfosfonatos por mais de três anos, é recomendada a interrupção dessa medicação três meses antes da realização do procedimento odontológico e recomeçar o bisfosfonato após a cicatrização do local<sup>(22, 23)</sup>.

#### FIBRILAÇÃO ATRIAL

A preocupação com a possibilidade de aparecimento de fibrilação atrial (FA) durante o tratamento com bisfosfonatos surgiu devido à detecção dessa arritmia durante o ensaio clínico *Horizon*, em que pacientes sob ácido zoledrônico tiveram FA em maior número que o placebo. Em um estudo subsequente de fraturas recorrentes com uso do ácido zoledrônico, onde inclusive os pacientes eram mais idosos, não houve aparecimento de FA. Embora hipocalcemia possa estar relacionada com FA, os casos relatados ocorreram cerca de 30 dias após a infusão, período no qual uma hipocalcemia leve já estaria resolvida. Um estudo observacional extenso<sup>(24)</sup> sugere que o risco de FA com bisfosfonatos orais é pequeno ou talvez inexistente. Recomenda-se apenas atenção e avaliação cardiológica prévia quando a opção de tratamento for bisfosfonato endovenoso para pacientes com doença cardiovascular prévia ou passado de FA.

**FRATURA DE FÉMUR ATÍPICA**

Recentemente surgiram relatos do aparecimento de fraturas atípicas (subtrocantéricas e diafisárias) do fêmur em pacientes em tratamento com bisfosfonatos<sup>(25)</sup>. Esse possível efeito adverso foi analisado em três grandes estudos randomizados (FIT/alendronato, Flex/alendronato e Horizon/ácido zoledrônico). O aumento do risco de fratura atípica nesses três grandes estudos não foi significante, embora os intervalos de confidencialidade na análise final tenham sido amplos. A conclusão foi a de que fraturas atípicas nesses estudos foram muito raras, mesmo entre as mulheres que fizeram uso de alendronato por cerca de dez anos<sup>(26)</sup>. Embora não tenha havido aumento significante do risco dessas fraturas com o uso de bisfosfonatos, o estudo não teve poder estatístico para conclusões definitivas. Dados sobre esse efeito adverso ainda estão sendo coletados.

**CALCITONINA**

Calcitonina é um polipeptídeo de 32 aminoácidos que inibe a ação do osteoclasto e diminui o ritmo da reabsorção óssea. A calcitonina de salmão é a mais prescrita terapeuticamente, embora a calcitonina humana também possa ser utilizada. A calcitonina de salmão é aprovada para o tratamento da osteoporose em mulheres, podendo ser administrada nas formas subcutânea, intramuscular (IM) e intranasal. O tratamento preconizado consiste em 200 unidades internacionais administradas uma vez ao dia por borrifada intranasal. As vias subcutâneas e intramuscular também podem ser utilizadas. A biodisponibilidade da calcitonina intranasal é cerca de um quarto da apresentação intramuscular. Assim, 50 unidades internacionais (UI) da calcitonina IM equivalem a 200 UI da calcitonina intranasal. O maior estudo realizado com a calcitonina para o tratamento da osteoporose foi realizado com 1.255 mulheres na pós-menopausa com um *T-score* <-2 em coluna lombar e pelo menos uma fratura vertebral. Houve um pequeno aumento da DMO em coluna lombar (1,5%) e o risco de fratura vertebral foi显著mente menor que o placebo no grupo recebendo 200 UI por dia intranasal. Não existem estudos consistentes relativos à eficácia da calcitonina no risco de fraturas não vertebrais. A calcitonina intranasal é um tratamento seguro embora possa estar associado ao aparecimento de rinite e raramente epistaxe em alguns pacientes<sup>(27)</sup>.

**ESTRÓGENO**

A reposição hormonal foi prescrita para a prevenção e o tratamento da osteoporose com sucesso nas décadas de 1980/1990. Após o estudo "Woman's Health Initiative (WHI)", publicado em 2002 no *Journal of the American Medical Association*<sup>(28)</sup>, as indicações para a terapia de reposição hormonal (TRH) tornaram-se mais restritas. Nesse estudo, após cinco anos de TRH (estrógeno equino conjugado e medoxiprogesterona), houve redução de fraturas vertebrais clínicas e de fraturas de quadril em 34% e de outras fraturas em 23%. Nesse mesmo estudo foi relatado aumento dos riscos de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, câncer de mama invasivo, embolia pulmonar e trombose venosa profunda durante os cinco anos de TRH. No braço do estudo em que o estrógeno foi utilizado sem progesterona, não houve aparecimento de câncer de mama até 7,1 anos de tratamento. Atualmente a TRH é aprovada para a prevenção da osteoporose, alívio dos sintomas vasomotores e atrofia vulvovaginal associada com a menopausa. Devido aos possíveis riscos expostos acima, a TRH deve ser utilizada apenas nas menores doses efetivas e pela menor duração de tempo necessária para atingir os objetivos médicos propostos para o tratamento.

**AGONISTAS/ANTAGONISTAS DO ESTRÓGENO (SERMs)**

Estes compostos, inicialmente denominados SERMs (*selective estrogen receptor modulators*), foram sintetizados para agir como agonistas do estrógeno nos tecidos cardiovascular e ósseo e como antagonistas do estrógeno no tecido reprodutivo. O raloxifeno é um exemplo desse grupo terapêutico e o único medicamento dessa classe atualmente aprovado para a prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Em um estudo de 40 meses, o *Multiple outcomes of raloxifene evaluation (More)*, que envolveu 7.705 mulheres na pós-menopausa, as quais receberam 60 mg ou 120 mg de raloxifeno, foi observado o efeito antagônico do raloxifeno na mama, reduzindo o risco de câncer de mama nessas pacientes<sup>(29, 30)</sup>. Esses resultados levaram à indicação do raloxifeno para a redução do risco de câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. O raloxifeno na dose de 60 mg diárias reduziu o risco de fraturas vertebrais em cerca de 30% nos pacientes com uma fratura vertebral prévia e

em cerca de 55% dos pacientes sem uma fratura vertebral prévia em cerca de três anos de tratamento. O raloxifeno não tem efeito significativo na prevenção ou tratamento de fraturas não vertebrais. O raloxifeno não reduz o risco de doença coronariana e pode aumentar o risco de trombose venosa profunda de forma similar ao estrógeno.

#### *DENOSUMABE*

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano antiligante do receptor ativador do fator nuclear kappaB (RANKL). Esse receptor (RANKL) é membro da superfamília TNF de ligantes e receptores, com papel fundamental na ativação dos osteoclastos. A interação entre o RANKL (osteoclastos) e o RANK (osteoblastos) resulta na ativação, diferenciação e fusão dos osteoclastos, promovendo assim a reabsorção óssea. O denosumabe liga-se ao RANKL, inibindo sua ligação ao RANK e, portanto, inibindo a reabsorção óssea. Essa é a primeira medicação biológica em uso para o tratamento da osteoporose. O denosumabe na dose de 60 mg aplicados subcutaneamente uma vez a cada seis meses por três anos demonstrou eficácia na preservação da massa óssea e redução do risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril<sup>[31]</sup>. Em outro estudo, o denosumabe mostrou eficácia na redução do risco de fraturas vertebrais em homens com câncer de próstata tratados com terapêutica de privação de andrógeno<sup>[32]</sup>. Poucos efeitos colaterais foram observados durante os ensaios clínicos com denosumabe. Eczema, celulite e flatulência foram significantemente mais comuns que nos pacientes do grupo placebo em um dos estudos<sup>[31]</sup>. Dados de longo prazo estão sendo coletados.

#### **ESTIMULADORES DA FORMAÇÃO ÓSSEA**

Estes medicamentos estimulam a formação de tecido ósseo por estimulação do osteoblasto. Atualmente dois agentes terapêuticos estão disponíveis em nosso país: o hormônio da tireoide<sup>[1-34]</sup> denominado teriparatida e o ranelato de estrôncio.

#### *HORMÔNIO DA PARATIREOIDE (1-34)/TERIPARATIDA*

A teriparatida é aprovada para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres com alto risco de fratura, sendo administrada na dose diária de 20 ug em

injeção subcutânea. Em um grande estudo<sup>[33]</sup>, a teriparatida diminuiu o risco de fraturas vertebrais em 65% e não vertebrais em 53% em pacientes com osteoporose após uma média de 18 meses de terapêutica. Devido a um ganho significante de massa óssea, a teriparatida também é indicada para o aumento de massa óssea em homens com osteoporose primária com alto risco de fratura e na osteoporose induzida por corticosteroides. Embora bem tolerada, a teriparatida pode provocar cãibras e tontura em alguns pacientes. Devido ao aumento de osteosarcoma em ratos que receberam a teriparatida, este medicamento deve ser evitado em pacientes com risco aumentado de osteosarcoma com pacientes com doença de Paget, em pacientes que receberam radioterapia do esqueleto, pacientes com metástases ósseas, hipercalcemia e história prévia de câncer no esqueleto. A teriparatida deve ser usada no máximo por dois anos. Recomenda-se que, após o uso da teriparatida, o tratamento da osteoporose seja continuado com um agente antirreabsorção, geralmente um bisfosfonato, para manter ou mesmo aumentar o ganho de massa óssea obtido com a teriparatida.

#### *RANELATO DE ESTRÔNCIO*

O ranelato de estrôncio é o mais recente agente terapêutico registrado em nosso país para o tratamento da osteoporose pós-menopausa. Existem evidências de que o ranelato de estrôncio tenha uma ação dupla, inibindo a reabsorção óssea e estimulando a formação óssea. Estudos com duração de cinco anos<sup>[34, 35]</sup> mostraram eficácia do ranelato de estrôncio na diminuição do risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e fraturas de quadril (em mulheres acima de 74 anos). A diminuição do risco de fraturas com a dose diária de bisfosfonatos é da mesma magnitude que a observada com os bisfosfonatos. Os efeitos adversos com o ranelato de estrôncio são geralmente leves e transitórios, incluindo náusea e diarreia em alguns pacientes, os quais desaparecem geralmente após o terceiro mês de tratamento. Embora o risco de tromboembolismo venoso (TVE) tenha sido relatado em estudos fase 3, um efeito de causalidade ainda não foi estabelecido. Recomenda-se que o ranelato de estrôncio seja usado com cuidado em pacientes com história pregressa e risco aumentado de TVE.

**REFERÊNCIAS**

1. National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
2. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2007;22:503.
3. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG, et al. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2792.
4. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 33:1437.
5. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1399.
6. Chesnut CH, 3rd, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med.* 1995;99:144.
7. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med.* 1996;101:488.
8. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348:1535.
9. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23:508.
10. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189.
11. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927.
12. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group.* *JAMA.* 1999;282:1344.
13. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001;344:333.
14. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241.
15. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24:237.
16. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809.
17. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2007.
18. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med.* 2003;348:1187.
19. Sharma NS, Ooi JL, Masselos K, et al. Zoledronic acid infusion and orbital inflammatory disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1410.
20. Wysowski DK. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med.* 2005; 165:346.
21. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479.
22. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med.* 2008;121:475.
23. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – Do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355:2278
24. Bunch TJ, Anderson JL, May HT, et al. Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;103:824.
25. Odvina CV, Levy S, Rao S, et al. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:161.
26. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1095.
27. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group Am J Med.* 2000 Sep;109(4): 267-76.

- 28.** Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321.
- 29.** Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA*. 1999; 281:2189.
- 30.** Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003;33:522.
- 31.** Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756.
- 32.** Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:745.
- 33.** Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41.
- 34.** Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350:459.
- 35.** Reginster JY, Seeman E, De Verneuil MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2816.

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. Serão publicados artigos originais, revisões, descrição de casos clínicos e atualização em reumatologia, conforme a ortografia oficial da língua portuguesa.
2. O trabalho deverá conter, necessariamente:
  - a) título (em português e inglês);
  - b) nome completo dos autores;
  - c) citação do local (endereço completo) de realização do trabalho;
  - d) formação acadêmica/titulação dos autores;
  - e) unitermos (em português e inglês);
  - f) resumo do trabalho (em português e inglês), até o limite de 250 palavras. Deverá conter, quando se tratar de artigo original: objetivo, métodos, resultados e conclusão;
  - g) introdução;
  - h) material ou casuística e métodos ou descrição de caso;
  - i) resultados;
  - j) discussão e/ou comentários (quando for o caso);
  - k) conclusões;
  - l) ilustrações anexas devem seguir regulamentação adequada (conforme o item 6, a seguir);
  - m) referências (conforme o item 7, a seguir);
3. Os trabalhos serão avaliados pelo Conselho Editorial. Pequenas alterações poderão ser realizadas, com a finalidade de padronizar os artigos, sem importar mudanças substanciais em relação ao texto original.
4. Os trabalhos devem ser encaminhados por e-mail para: [reumatologiasp@reumatologiasp.com.br](mailto:reumatologiasp@reumatologiasp.com.br). O processador de texto utilizado deve ser compatível com Windows (Word, Excel etc.).
5. Caberá ao Conselho Editorial analisar textos demasiadamente longos, de modo a suprimir – sem excluir trechos essenciais à compreensão – termos, frases e parágrafos dispensáveis ao entendimento do estudo. A medida também se aplica a tabelas e ilustrações.  
Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é necessária aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado previamente com sua participação no estudo.
6. Ilustrações: constituem figuras e gráficos, referidos em algarismos arábicos (exemplo: Figura 1, Gráfico 3). Se forem escaneadas, deverão ser enviadas em formato TIF ou JPG e ter, no mínimo, 270 DPI de resolução. Quando possível, deverão ser enviadas em formato original. Somente serão reproduzidas ilustrações que permitirem visualização adequada. Não devem ser inseridas no texto, mas sim encaminhadas em arquivos anexos, com as respectivas legendas (no texto, deve-se apenas indicar o local de entrada da ilustração). Tabelas e quadros devem ser relacionados em algarismos arábicos, com o respectivo título, dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. Unidades utilizadas para exprimir resultados (m, g, g/100, ml etc.) devem figurar no alto de cada coluna. Caberá ao Conselho Editorial analisar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.) e suprimir as redundantes.
7. As referências devem seguir a ordem de aparecimento no texto. Utilizar estilo e formato conforme a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no *Index Medicus* (de acordo com o estilo Vancouver – Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos).
  - a) Artigo de revista – sobrenome por extenso e inicial dos prenomes de todos os autores (havendo sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos da expressão et al.). Título do artigo. Nome abreviado da revista, ano; volume: página inicial-página final.
  - b) Para citação de outras fontes de referência, consultar os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Médicos. *New Engl J Med* 1997; 336(4):309-15.
8. O nome de medicamentos citados no texto (nome de fantasia, oficial, patenteado, químico e siglas de pesquisa) deve obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde.
9. De acordo com a Resolução nº 1.595 do Conselho Federal de Medicina, os autores devem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas, como agências financiadoras, laboratórios farmacêuticos etc.
10. Trabalhos que não se enquadrem nestas normas ou que não se ajustem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações, indicadas em carta pessoal dos editores.

**OS-CAL®**  
carbonato **500+D**  
de cálcio + colecalciferol (vit D)



# 99% DOS BRASILEIROS TÊM INGESTÃO DE CÁLCIO ABAIXO DO RECOMENDADO.<sup>1</sup>

## ESTUDO BRAZOS<sup>1</sup>

**Incidência das fraturas por osteoporose:**



**15,1%**



**12,8%**

## Principais fatores de risco:<sup>1</sup>

- Idade avançada
- Menopausa precoce
- Sedentarismo
- Alta ingesta de fósforo e proteína
- Baixa ingesta de cálcio

Referência bibliográfica: 1. Pinheiro MM, et al. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Osteoporos Int. 2009 Mar;20(3):399-408.

Informações resumidas do produto: OS-CAL® 500 + D (carbonato de cálcio 500 mg + colecalciferol (vit. D) 200 UI). Uso oral adulto e pediátrico. Indicações: complemento das necessidades orgânicas de cálcio, em estados deficientes e para o tratamento de hipocalcemia. Prevenção e tratamento da osteoporose. M.S.: 1.1300.0981. Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira - CRF-SP 5.854. Data da última revisão: 28/09/2009. Para informações mais detalhadas recomenda-se a leitura da bula completa de OS-CAL® D.

OS-CAL® 500 + D é um medicamento. Seu uso pode trazer riscos. Procure o médico e o farmacêutico. Leia a bula.

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Medical Services  
[www.medicalservices.com.br](http://www.medicalservices.com.br)  
O seu lugar na internet

INFORMAÇÕES MÉDICAS  
0800 7030071  
[www.sanofi-aventis.com.br](http://www.sanofi-aventis.com.br)

Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5.200 – Ed. Atlanta – Jardim Morumbi – São Paulo – SP – CEP 05693-000

**sanofi aventis**  
O essencial é a saúde

# **99,3% dos brasileiros têm ingestão de vitamina D abaixo da recomendada<sup>1</sup>**

A principal fonte de vitamina D é o Sol que, em excesso, pode causar danos à pele<sup>1</sup>.

**DePURA** oferece 200 UI de vitamina D por gota.



<sup>1</sup>. Pinheiro MM, et al. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* 2009 Mar;20(3):399-408.



Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5.200 – Ed. Atlanta  
Jd. Morumbi – São Paulo – CEP 05693-000

**sanofi aventis**  
O essencial é a saúde