



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Isabel Fernandes Lopes

Endereço de correio eletrónico: ana_spol18@hotmail.com

Osteoporose e o envelhecimento

Trabalho final do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, realizado na área científica de geriatria, orientado pelo **Prof. Doutor Manuel Teixeira Veríssimo.**

Setembro, 2014

Coimbra

ÍNDICE

RESUMO	5
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	9
MATERIAIS E MÉTODOS	11
CONCEITOS BÁSICOS	11
ETIOPATOGENIA	13
Hormonas sexuais na perda óssea do idoso	14
Hiperparatiroidismo secundário na perda óssea do idoso	18
Osteoblastogénese e a perda óssea do idoso	19
Outros fatores envolvidos na perda óssea do idoso	19
FATORES DE RISCO	21
Genética e raça	21
Atividade física	23
Nutrição	23
Álcool, tabaco e cafeína	26
Fármacos	27
Pico de massa óssea	28
Peso corporal e índice de massa corporal	28
Osteoporose secundária	29
CONSEQUÊNCIA CLÍNICAS	30
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	32
MEDIDAS PREVENTIVAS NÃO FARMACOLÓGICAS	36

Incentivar o exercício físico	36
Alimentação adequada	37
Evicção das quedas	38
TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA	39
Bifosfonatos	40
Moduladores seletivos da recaptção de estrogênio	42
Terapêutica hormonal substituição	43
Calcitonina	43
Análogos da Paratormona	44
Renelato de estrôncio	45
Denosumab	46
Suplementos de cálcio, vitamina D e vitamina K	46
Terapêuticas combinadas	48
MONITORIZAÇÃO E REPETIÇÃO DA DENSITOMETRIA	48
DISCUSSÃO, CONCLUSÃO E PERSPETIVAS CLÍNICAS FUTURAS	50
AGRADECIMENTOS	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

RESUMO

Introdução: A osteoporose é uma doença sistémica e progressiva caracterizada por uma redução na massa óssea e desarranjo da sua microarquitetura, o que conduz à fragilidade óssea e ao aumento do risco de fratura após um traumatismo de baixa energia. Atualmente a doença em questão constitui um problema de saúde pública numa sociedade que caminha cada vez mais para o envelhecimento. Este trabalho tem por objetivo a revisão dos conhecimentos atuais, clarificando aquilo que hoje é conhecido e aplicado acerca do mecanismo de desenvolvimento da osteoporose no decurso do processo natural do envelhecimento. Novas perspectivas e teorias sobre este tema foram também lançadas.

Métodos: Foram revistos estudos originais e também revisões da literatura publicados em revista, livros ou indexados no PubMed, relativos ao tema da osteoporose e ao processo natural do envelhecimento. Também foi obtida informação publicada por sociedades científicas. A publicação da informação no período temporal decorrido entre 2004 e 2014 constituiu um critério de seleção.

Resultados: Durante o envelhecimento há um comprometimento no turnover ósseo, com impacto na estrutura e nas propriedades dos constituintes do osso elevando-se, desse modo, o risco de fratura. A idade constitui, em si mesmo, um fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose, observando-se para os dois sexos, feminino e masculino, uma diminuição da massa óssea à medida que se envelhece. Além deste, outros fatores de risco intrínsecos e extrínsecos foram debatidos. A deficiência de estrogénio desempenha um papel fulcral na patogénese da doença, embora outros eixos hormonais também ajudem a entender o decurso de perda óssea na população geriátrica. Dada a grande prevalência de osteoporose no idoso e a grande propensão para quedas neste grupo etário, observa-se uma taxa cada vez mais elevada de fraturas à medida que a idade avança. Atualmente, o diagnóstico de osteoporose assenta na determinação da densidade mineral óssea, existindo

também índices de risco como o FRACTURE e o FRAX, que são igualmente úteis. Deve ser dada especial atenção ao tópico da prevenção e instituído o tratamento farmacológico mais adequado aos indivíduos em risco.

Discussão e Conclusão: Quer as sequelas clínicas não monetárias, como a debilidade dos doentes, a perda da sua dependência, o aumento da mortalidade, quer o grande impacto económico da doença constituem duas grandes razões para travar esta epidemia. A população geriátrica representa o grupo onde a terapêutica da osteoporose é mais vantajosa. Todavia, apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento descritos, apenas uma minoria de doentes com alto risco de fraturas é identificada e somente uma pequena percentagem acima dos 80 anos é tratada. Os tratamentos hoje existentes não são curativos, e cada vez mais, surgem novas apostas farmacológicas, nomeadamente, no que respeita aos conhecimentos dos diferentes mecanismos moleculares envolvidos.

Palavras-Chave:

Osteoporose, envelhecimento, densidade mineral óssea, remodelação óssea, perda óssea, hormonas, fratura, prevenção, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is a progressive systemic disease characterized by microarchitectural disruption and reduction in bone mass, which leads to bone fragility and increased risk of fracture after a low-energy trauma. Currently, the disease is a public health problem in a society that is increasingly older. This paper aims to review current knowledge, clarifying what is now known and implemented about the mechanism and development of osteoporosis during the natural process of aging. New perspectives and theories on this topic were also released.

Methods: Original studies were revised, as well as reviews on the literature published in magazines, books or indexed in PubMed, related to the subject of osteoporosis and the natural aging process. Information published by scientific societies was also acquired. The publication of information in the time period between 2000 and 2014 was a selection criterion.

Results: During aging there is an impairment in bone turnover, with an impact on the structure and properties of the bone constituents, intensifying, thus, the risk of fracture. Age is, in itself, a risk factor for developing osteoporosis, observing for the two genders, male and female, a decrease in bone mass as you age. Besides this, other intrinsic and extrinsic risk factors were discussed. Estrogen deficiency plays a crucial role in the pathogenesis of the disease, although other hormonal axes also help to understand the course of bone loss in the geriatric population. Given the high prevalence of osteoporosis in the elderly and a high propensity for falls in this age group, there is a progressively high rate of fractures as you get older. At this time, the diagnosis of osteoporosis is based on the determination of bone mineral density, and some risk assessments tools as FRACTURE and FRAX, which are equally useful. Special attention should be given to the topic of prevention and instituted the most appropriate pharmacological treatment in risk individuals.

Discussion and Conclusion: Non-monetary clinical sequelae, the weakness of patients, the loss of their dependence, increased mortality, as well as the major economic impact of the disease, constitute two main reasons to stop this epidemic. The geriatric population represents the group where the treatment of osteoporosis is most advantageous. However, despite advances in diagnosis and treatment described, only a minority of patients at high risk of fractures are identified and only a small percentage above 80 years old is treated. The presently existing treatments are not curative, and gradually are appearing new pharmacological research, in particular regarding to knowledge of different molecular mechanisms involved.

Keywords:

Osteoporosis, aging, bone mineral density, bone remodeling, bone loss, hormones, fracture, prevention, diagnosis, treatment.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença do esqueleto definida pela perda de massa óssea com desarranjo da microarquitetura do tecido ósseo. A resistência do osso fica comprometida, enfraquecendo-o, o que predispõe a um risco aumentado de fraturas. Em 1994, a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu como critério de diagnóstico a medição da densidade mineral óssea (DMO), definindo como limiar de diagnóstico um T-score $\leq - 2,5$. Recentemente, surgiram outras ferramentas cuja aplicação pode ser útil na avaliação do risco de fraturas osteoporóticas e na determinação do início do tratamento, como por exemplo, o FRAX (Instrumento de Avaliação do Risco de Fratura da OMS) e o FRACTURE Index. [1,2]

A osteoporose é uma doença metabólica sistémica com elevada prevalência, que aumenta substancialmente com a idade, afetando maioritariamente o sexo feminino. Hoje, constitui um problema de saúde pública, uma vez que a nossa sociedade caminha cada vez mais para o envelhecimento. [2] O aumento mundial da esperança média de vida, junto com a diminuição da taxa de mortalidade e de natalidade, justifica o incremento no número de indivíduos idosos. A quota da população mundial com 65 anos ou mais aumentou de 9,3% em 1990 para 11,7% em 2013, registando-se 841 milhões de idosos no último ano. Prevendo-se 21% em 2050, atingindo um valor superior a 2 biliões de idosos. [3]

Em Portugal, segundo os critérios de diagnóstico definidos pela OMS, estima-se uma prevalência de osteoporose de 11% nas mulheres e 2% nos homens. Os números são de longe superiores quando se referem à osteopenia, afetando 50% e 32%, respetivamente. [4] De acordo com a Fundação de Osteoporose dos Estados Unidos da América, cerca de 10 milhões dos habitantes do país têm osteoporose, dos quais 80% são mulheres, uma percentagem de 4 a 6% dos homens doentes apresentam idade superior a 50 anos. [1] Estudos epidemiológicos a nível global têm demonstrado o aumento da incidência anual das fraturas osteoporóticas com a idade, registando-se, em Portugal, 9500 fraturas por ano. [4] Porém, outras complicações

além das fraturas são igualmente relevantes, como a incapacidade funcional, a dependência e o acamamento, com as respetivas consequências da imobilização a longo prazo.

Esta patologia constitui um problema económico e social de relevo, a nível mundial, com enormes custos para o sistema de saúde. O gasto anual de fraturas osteoporóticas na Europa estima-se em 30 biliões de euros [4] e nos Estados Unidos em 17 biliões de dólares, agendando-se para 2040 valores na ordem dos 50 biliões de dólares. As consequências clínicas e financeiras são claras e mostram a gravidade da situação, provando a grande necessidade de identificar os indivíduos em risco, de maneira a prevenir e intervir precocemente, com o objetivo de minimizar os custos individuais e sociais. Embora este grupo etário seja o mais afetado pela osteoporose, os idosos não são corretamente representados nos ensaios clínicos, levando a que o seu tratamento constitua sempre um desafio clínico. [5] Na última década houve um grande debruçar sobre esta patologia, e apesar do grande desenvolvimento no diagnóstico e das várias terapêuticas atualmente existentes, somente uma minoria dos doentes de alto risco de fratura recebem tratamento. [4]

Neste sentido, a dissertação que se segue pretende rever os conhecimentos atuais acerca deste fenómeno crescente de repercussões inquestionáveis, tentando perceber qual a sua posição no decurso natural do envelhecimento, as suas consequências clínicas e os métodos de diagnósticos existentes. De igual forma, é importante clarificar o tratamento disponível e analisar os fatores de risco predisponentes e os meios de prevenção desta patologia, de forma a evitar a sua propagação. Propõe-se, ainda, a apresentação de novos conceitos e perspetivas futuras nesta área.

MATERIAIS E MÉTODOS

Na pesquisa realizada para a elaboração deste trabalho final usaram-se as seguintes palavras-chave: osteoporose, envelhecimento, idoso, remodelação óssea, fisiopatologia, meios de diagnóstico, fatores de risco e tratamento na osteoporose. Foram revistos estudos originais relativos ao tema da osteoporose e ao processo natural do envelhecimento e também revisões da literatura, publicados em revista ou indexados no PubMed. Foi de igual forma obtida informação em livros e sociedades científicas como a Direção Geral de Saúde, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Sociedade Portuguesa de Doenças ósseas Metabólicas e do departamento de assuntos sociais e económicos das Nações Unidas. Posteriormente ao processo de recolha da informação, esta foi analisada criticamente, de acordo com os objetivos propostos, e foi incluído nesta revisão os dados publicados entre o período de 2004 e 2014.

CONCEITOS BÁSICOS

O tecido ósseo é um tipo de tecido conjuntivo especializado, com a função de sustentação, suporte dos tecidos moles e proteção de órgãos vitais, como o sistema nervoso central e tecido hematopoiético. Além disso, participa na manutenção dos níveis séricos adequados do ião cálcio, através de trocas constantes com a corrente sanguínea e, uma vez que 99% do cálcio do organismo se encontra armazenado sob a forma de cristais de hidroxiapatite, constitui também, um excelente reservatório deste mineral. [6,7]

O osso é constituído por uma matriz extracelular calcificada, da qual fazem parte uma componente orgânica, composta sobretudo, por fibras de colagénio tipo I e substância fundamental rica em proteoglicanos, e ainda, por algumas glicoproteínas, como é o caso da osteocalcina e da osteopontina. A resistência e força deste tecido são determinadas pela

associação das fibras de colagénio com o componente inorgânico da matriz, que diz respeito essencialmente aos cristais de hidroxiapatite. [6,7]

Na superfície óssea encontram-se as células osteoprogenitoras, que funcionam como células estaminais com a capacidade de se diferenciarem em osteoblastos. Os osteoblastos, por sua vez, produzem a porção orgânica da matriz óssea, que se deposita em torno da própria célula, aprisionando-a, designando-se agora de osteócitos. Existe ainda um outro tipo celular responsável pela destruição da matriz óssea. Trata-se de uma célula gigante e multinucleada, formada a partir da fusão de precursores na medula óssea, pertencentes à linhagem monócito-macrófago, que promove a reabsorção óssea (Fig. 1). [6,8]

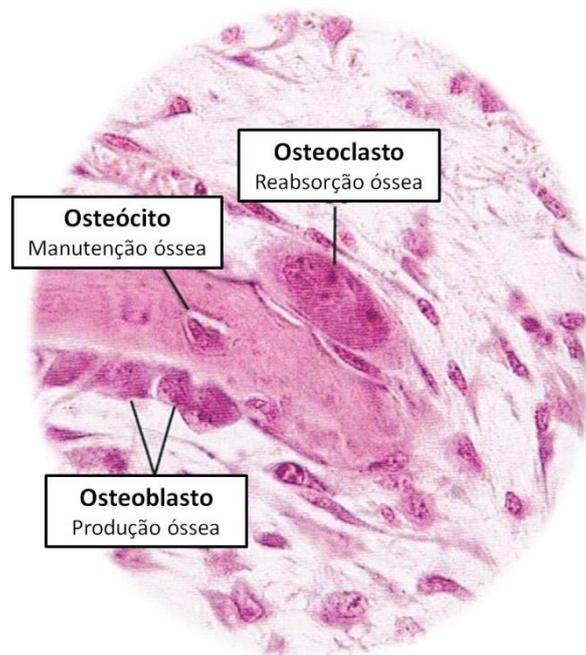


Fig. 1 Adaptado de Gartner LP e Hiatt JL em Tratado de Histologia em cores. [6] Aspeto dos tipos celulares envolvidos na remodelação óssea. Os osteoblastos são os responsáveis pela produção de novo osso, os osteócitos importantes na manutenção da massa óssea e os osteoclastos participam na reabsorção óssea.

Macroscopicamente, o osso pode classificar-se consoante a sua estrutura em tecido ósseo compacto ou cortical, localizado na superfície externa, cuja função fundamental é de suporte e proteção; e em tecido ósseo esponjoso ou trabecular com maior atividade metabólica e de remodelação, que reveste a cavidade medular. Este último é composto por

uma rede tridimensional de trabéculas ósseas, contrariamente ao tecido ósseo disposto em sistemas lamelares, observado no osso cortical. [6]

ETIOPATOGENIA

O processo de remodelação óssea é regulado pelo sistema RANKL/RANK/osteoprotegerina (Fig. 2). O ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa β (RANKL), produzido pelos osteoblastos, linfócitos T e linfócitos B, liga-se ao recetor ativador do fator nuclear kappa β (RANK). Este recetor encontra-se nas células da linhagem osteoclástica, ativadas pela ligação RANKL-RANK, acionando um processo designado por osteoclastogénese. A osteoprotegerina, produzida também pelos osteoblastos, pertence à família do fator de necrose tumoral e é responsável pela inibição da ligação RANKL-RANK, impedindo dessa forma, a reabsorção óssea. [6,9,10] Nos doentes com osteoporose verifica-se uma correlação positiva entre o valor da osteoprotegerina e a densidade mineral óssea da coluna lombar, indicando que poderá constituir um eventual preditor da perda óssea no idoso. [11]

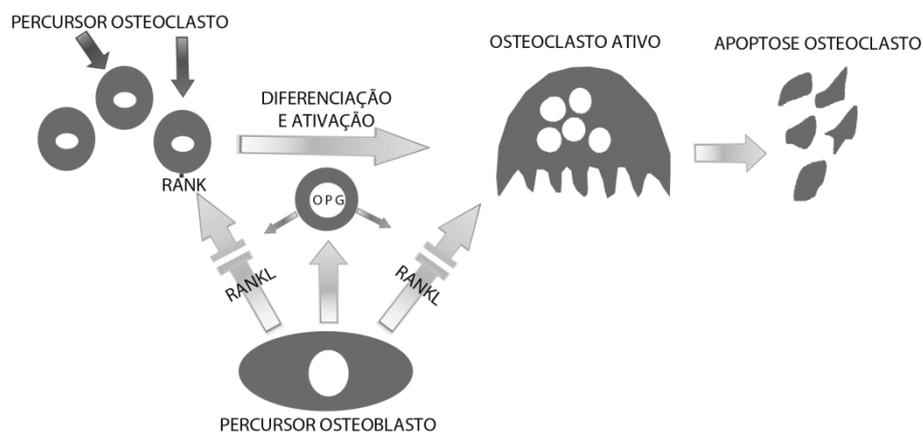


Fig. 2 Adaptado de Khosla e Riggs. [9] Esquema do sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina. O RANKL medeia a formação osteoclástica pela ligação ao seu recetor RANK, promovendo a reabsorção óssea. A osteoprotegerina pela ligação ao RANKL impede este processo.

Em condições de normalidade a dinâmica óssea permite a manutenção da homeostasia, [6] obtendo-se um equilíbrio entre a atividade dos vários tipos celulares e, conseqüentemente, uma harmonia entre a produção e a reabsorção do osso, resultando numa estrutura óssea estável. [12]

Durante o envelhecimento há um comprometimento no turnover ósseo, com impacto quer na estrutura quer nas propriedades dos constituintes do osso, elevando-se desse modo, o risco de fratura. [5] Enquanto no esqueleto de um indivíduo jovem e saudável a taxa de formação óssea iguala a taxa de reabsorção, com o decorrer da idade este balanço é modificado, no sentido de beneficiar a reabsorção óssea em relação à produção. [13] À vista disto, a idade constitui, em si mesmo, um fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose, [9] observando-se para os dois sexos, feminino e masculino, uma diminuição da massa óssea à medida que se envelhece. [12] Esta diminuição da densidade mineral óssea, ao longo dos anos verificada a nível da coluna vertebral, revela-se ligeiramente mais acelerada no sexo feminino. [9]

No que concerne ao tipo ósseo envolvido neste processo natural, verifica-se que a perda de osso trabecular, com início aparente antes dos 50 anos, é superior à perda de osso cortical. [9] Relativamente à diminuição da espessura de osso cortical, tanto para a mulher como para o homem, deve-se ao incremento da reabsorção óssea juntamente com alterações da sua microestrutura, particularmente, aumento da porosidade óssea. [12] Este processo, respeitante à perda de osso cortical, inicia-se após a meia-idade, sendo linear em ambos os sexos, mas superior no sexo feminino. [14]

Hormonas sexuais na perda óssea do idoso

Evidências crescentes apontam para a participação dos estrogénios na supressão da produção do RANKL, aumento da produção de osteoprotegerina, e ainda, modulação da

produção de várias citocinas envolvidas no processo de destruição óssea, das quais são exemplos, a interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , fator estimulante da colónia de macrófagos e prostaglandinas. [15,9] Supõe-se, igualmente, que esta hormona estimule os osteoblastos a produzir o fator de transformação de crescimento- β , que por sua vez, induz a apoptose dos osteoclastos. [9]

No sexo feminino, a cessação ovárica associa-se a alterações hormonais capazes de interferir na homeostasia do osso. Na pós-menopausa observa-se uma diminuição dos níveis de estrogénio, com escassez dos múltiplos mecanismos descritos anteriormente e consequente acentuação da perda de massa óssea, justificada por 90% de aumento da atividade osteoclástica, em detrimento da produção de matriz óssea, com apenas 45% de aumento. [5,6,9] A subida na produção óssea é motivada possivelmente pela libertação de fatores locais, em resposta à elevação da taxa de reabsorção, contudo, é insuficiente para a balancear. [12]

Nesta fase do ciclo reprodutivo da mulher há decréscimo acelerado de massa óssea, de 5 a 10% por ano, nos primeiros anos, à custa fundamentalmente de perda de osso trabecular. [9,12] Este decréscimo ocorre basicamente por perfuração trabecular e perda de trabéculas, contrariamente ao mecanismo responsável pela perda de massa e fragilização óssea que acontece no sexo masculino, onde se verifica principalmente um adelgaçamento do osso trabecular, além da perda de trabéculas. [12] Por volta de 8 a 10 anos após este período, em ambos os sexos a perda de osso trabecular e cortical é lenta, [14] apresentando uma taxa constante de 1% por ano, que persiste até ao fim de vida. O decréscimo de massa óssea está representado na Fig. 3. [9,12]

Osteoporose e o envelhecimento

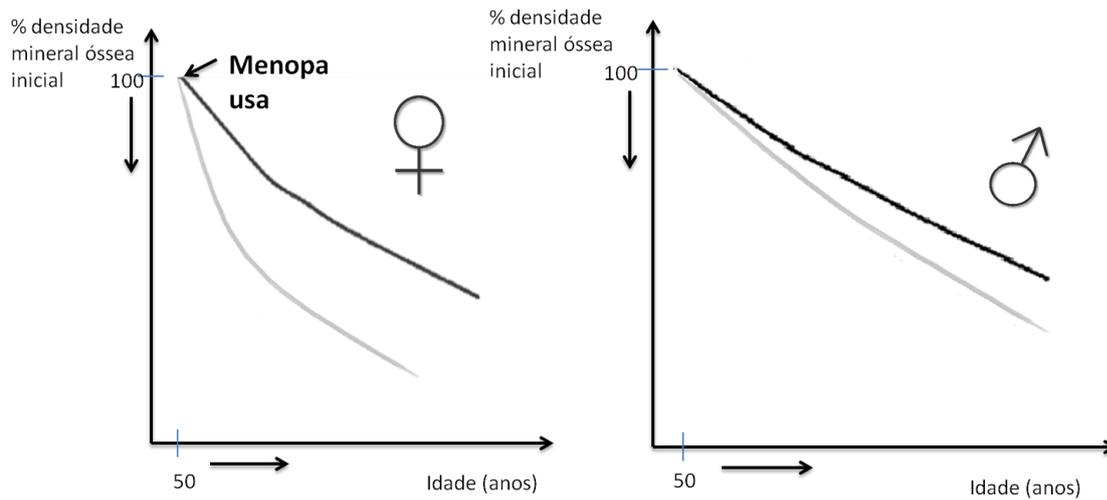


Fig. 3 Adaptado de Khosla e Riggs. [9] Relação percentual de perda de massa óssea com a idade para o sexo feminino no gráfico da esquerda e para o sexo masculino no da direita. A linha a negro representa o osso cortical e a linha clara o osso trabecular.

Embora a osteoporose seja mais frequente no sexo feminino, nos homens idosos também se observa uma perda óssea, equivalente a quase metade da perda na mulher, estando igualmente sujeitos à ocorrência de fraturas de fragilidade. [14] Apesar de em mais de 50% não se encontrar uma causa precisa para a doença, verifica-se que a osteoporose secundária é mais frequentemente neste grupo do que nas mulheres, principalmente devido às comorbilidades, como os glucocorticóides, o hipogonadismo, a dieta inadequada, o consumo de álcool e o tabagismo. [16]

De maneira similar à menopausa, a andropausa associa-se a uma diminuição na DMO, e também, a perda de massa muscular, [17] iniciada por volta da quarta década de vida, embora não se verifique o rápido decréscimo como no sexo feminino. [14] Durante a vida nota-se uma queda dos níveis de estrogénio e testosterona biodisponíveis, em 47% e 64% respetivamente, sendo estabelecida uma melhor correlação entre o valor sérico de estrogénio e a DMO, comparativamente com o valor de testosterona para a mesma relação. [13,10] O facto dos níveis da globulina que se liga às hormonas sexuais (SHBG) se elevar com a idade, promove a redução da quantidade de estradiol livre, ficando menos quantidade disponível

para exercer a sua ação nos recetores existentes nos tecidos, [15] e dessa forma, contribui para a diminuição da densidade mineral óssea e desenvolvimento de osteoporose. [18,10]

Os estudos longitudinais de Khosla e Riggs no indivíduo idoso sugerem a existência de um limiar de estradiol livre de 40 pmol/L, abaixo do qual existe uma correlação entre a perda de massa óssea e o nível de estradiol biodisponível. A mesma relação não se verifica para valores superiores a este limiar. [9] Segundo Falahati-Nini *et al.*, [9] entre as hormonas sexuais masculinas são os estrogénios aqueles que apresentam um maior efeito na reabsorção óssea, em cerca de 70%, sendo da responsabilidade da testosterona os restantes 30%. Sabe-se que ambas as hormonas são importantes na formação óssea, com exclusividade do estrogénio na síntese de colagénio tipo I durante a diferenciação osteoblástica.

Os últimos estudos neste âmbito têm demonstrado o efeito anti-apoptótico das hormonas sexuais nos osteoblastos e pro-apoptótico nos osteoclastos. Posto isto, sugere-se então, que a deficiência de estrogénios e androgénios com a idade, conduza a um desequilíbrio causador de perda de massa óssea. [12]

O défice hormonal de estrogénio proporciona o aumento na produção de citocinas inflamatórias, que conduzem a uma maior produção do fator de necrose tumoral- α pelas células T. Este processo é mediado pela libertação de interferon- γ , que ao aumentar a expressão do complexo major de histocompatibilidade classe II na apresentação antigénica, vai levar à ativação e proliferação das células T produtoras do fator de necrose tumoral- α . Esta citocina estimula diretamente a osteoclastogénese, e ainda, aumenta a sensibilidade dos osteoclastos maduros ao RANKL. Os estrogénios, por sua vez, bloqueiam a ativação das células T através do fator de transformação de crescimento- β . [10,17]

Recentemente, colocou-se a hipótese da hormona folículo-estimulante (FSH) também estar envolvida no processo de remodelação óssea. [13] Suspeita-se que os níveis de FSH e

LH se correlacionem com o turnover ósseo, uma vez que na pós-menopausa, a elevação destas hormonas estimula a formação e função osteoclástica, com diminuição na DMO. [19] Alguns estudos sugerem que este aumento do turnover ósseo não depende do valor sérico de FSH, mas da diminuição da inibina B que leva ao aumento da hormona folículo-estimulante. [14] Porém, mais estudos são necessários nesta área, sendo este apenas mais um ponto de partida na tentativa de melhor compreender a complexidade do processo. [13]

Hiperparatiroidismo secundário na perda óssea do idoso

Além do défice das hormonas sexuais, outros eixos hormonais também ajudam a entender o decurso de perda óssea na população geriátrica. [14]

Nos dias de hoje, sabe-se que a idade predispõe a um estado de hiperparatiroidismo secundário, [10,13] observando-se uma elevação progressiva da secreção da paratormona, que se correlaciona positivamente com a perda de massa óssea, e que ocorre durante a fase lenta deste processo. [14] Uma causa provável para este estado clínico parece ser a diminuição do estrogénio verificada na menopausa, que ao reduzir a absorção de cálcio intestinal e a reabsorção tubular renal, conduz a uma descida do nível de cálcio sanguíneo, e naturalmente, à estimulação da hormona da paratiroide, na tentativa de compensar este decréscimo. [13,10]

No que respeita ao sexo masculino, como os níveis das hormonas sexuais se encontram mais elevados, poderão contrabalançar os efeitos da hormona da paratiroide, sendo mais difícil estabelecer uma relação direta entre a elevação da hormona referida e a perda de massa óssea. Neste sentido, são requeridos mais estudos que suportem a hipótese colocada inicialmente. [13]

Osteoblastogénese e a perda óssea do idoso

Durante o envelhecimento, a reabsorção óssea está aumentada, contudo, a redução da produção de osso também se verifica, ajudando a explicar a complexidade deste processo. [14] Detetou-se então, que no idoso tanto o número como a atividade osteoblástica está diminuída. A produção óssea dependente destes fatores é reduzida e, assim, a quantidade de osso formado torna-se insuficiente para compensar o aumento da reabsorção. O número de células recrutadas para a formação óssea depende da disponibilidade dos seus precursores e da sua resposta aos fatores quimiotáticos, enquanto a produção da matriz e a sua calcificação dependem da função osteoblástica e da resposta a citocinas e a fatores de crescimento, bem como de hormonas, iões e nutrientes indispensáveis ao processo. [12]

Sugere-se, por exemplo, que o défice de estrogénio também participe na redução da formação óssea, dado que esta hormona está envolvida no aumento da produção do fator de crescimento transformante- β , fator de crescimento insulina-like e na redução da apoptose dos osteoblastos, aumentando o seu tempo de semivida. Todavia, ainda não há um consenso acerca da magnitude e do desenrolar deste mecanismo na perda de massa óssea relacionada com o envelhecimento. [14]

Outros fatores envolvidos na perda óssea do idoso

A perda óssea observada na população geriátrica também se relaciona com outros fatores independentes do défice estrogénico. [14]

O envelhecimento associa-se a uma diminuição na amplitude e na frequência da secreção da **hormona de crescimento** pela hipófise. Em ambos os sexos, verifica-se uma diminuição superior a 14% dos níveis desta hormona, a cada 10 anos, [13] o que afeta a produção hepática do fator de crescimento insulina-like (IGF-1), e em menor grau de IGF-2.

Estes fatores de crescimento têm sido relacionados com a DMO, sendo que a sua redução com o decorrer da idade possa justificar a diminuição na formação óssea, [9,13,20] pelo prejuízo na diferenciação osteoblástica e na função destas células. [9,113] Níveis baixos do IGF-1 parecem aumentar o risco de fraturas nas mulheres na pós-menopausa, independentemente do valor de DMO. [20] Liu *et al.* [20] verificou que a diminuição dos níveis séricos de IGF-1 inicia-se cerca de 20 anos antes de uma redução significativa da DMO, o que o torna um potencial marcador da perda de massa óssea.

Outra característica importante detetada aquando do envelhecimento é a substituição do tecido hematopoiético existente no osso por **tecido adiposo**, através do processo de diferenciação adipocitária das células estaminais na medula óssea, resultando numa diminuição do número e da atividade osteoblástica. Alguns estudos baseados em imagens de ressonância magnética comprovaram que os indivíduos osteoporóticos têm uma maior proporção de tecido adiposo a nível medular apresentando um risco de fratura superior. [13]

Ultimamente, tem-se estudado o papel do sistema nervoso central na regulação do metabolismo ósseo, sugerindo-se que a **leptina** periférica, ao estimular o crescimento do osso cortical e a diferenciação osteoblástica, tenha igualmente responsabilidade na modulação da remodelação óssea. A nível central apresenta uma ação distinta, ativando o tónus simpático, promovendo a diminuição da massa óssea. Este efeito é comprovado pela administração de bloqueadores β adrenérgicos, através da qual se obtém uma elevação da massa óssea com diminuição do risco de fraturas. [4,13]

O envolvimento da **serotonina** a nível ósseo está também a ser aferido, sendo que alguns estudos já revelaram que o aumento do seu nível relaciona-se negativamente com a densidade mineral óssea. [13,14]

FATORES DE RISCO

A idade é apenas um dos fatores que contribui para o desenvolvimento de osteoporose. Além deste muitos outros fatores de risco podem ser debatidos, tanto intrínsecos, respeitantes ao componente genético, pico de massa óssea e alterações hormonais, como também extrínsecos, relativos ao estilo de vida (Tabela 1). [2,8] A prevalência destes fatores de risco é semelhante nas mulheres e nos homens, exceto o baixo índice de massa corporal e os antecedentes de fraturas prévias, cuja prevalência é superior no sexo feminino. [10]

Tabela 1. Fatores de risco da osteoporose

Fatores intrínsecos	Fatores extrínsecos
Idade	Dieta pobre em cálcio
Genética/História familiar	Hábitos alcoólicos
Défice de Vitamina D	Hábitos tabágicos
Baixo peso corporal	Caféina
Hipertiroidismo	Sedentarismo
Hiperparatiroidismo	Fármacos: glucocorticóides, anticonvulsivantes, heparina, etc
Menarca tardia e menopausa precoce	
Co-morbilidades: doenças inflamatórias crónicas	
Síndrome de malabsorção	

Fonte: Adaptado de Inderjeeth CA, Poland KE, 2010 [2]

Genética e raça

A variação da densidade mineral óssea com a idade é maioritariamente determinada por fatores genéticos. [10] A osteoporose é considerada, hoje, uma doença poligénica, com uma forte componente hereditária envolvida na determinação da estrutura óssea, enfatizando o papel da genética na aquisição da massa óssea durante o crescimento. [13]

Segundo Moayyiri *et al.* [21] existe uma base genética essencial na determinação do pico de massa óssea, que se relaciona com as variações no valor da DMO, em especial nos primeiros anos após a menopausa. A partir dos 65 anos de idade, a sua importância decresce pelo facto dos fatores ambientais se tornam mais relevantes na determinação da massa óssea. [12] O risco de fraturas osteoporóticas relaciona-se, também, com o pico de massa óssea. Quanto mais alto for este valor, menos provável é o desenvolvimento de patologia osteoporótica associada à perda de massa óssea com a idade. [9]

Verifica-se que na presença de história familiar de fraturas de fragilidade, o risco é duplicado comparativamente à ausência de antecedentes. [12] De forma semelhante, Scholtissen e os seus colegas [22] demonstraram que a baixa DMO na anca total e fémur proximal se relaciona positivamente com a existência de história familiar de osteoporose; e ainda, que a história prévia de fraturas não traumáticas após os 45 anos, exerce um impacto negativo na massa óssea.

Ainda relativo à incidência de fraturas osteoporóticas, é sabido o envolvimento da raça. O valor mais elevado de densidade mineral óssea e a taxa mais reduzida de fraturas é encontrada na raça negra, porém, os dados relativos à hospitalização, após fratura da anca, revelam que comparativamente às mulheres brancas, o período de internamento das primeiras é superior. [12] Look *et al.* [23] estudou a prevalência da osteoporose nos Estados Unidos da América e encontrou valores de 20% nas mulheres brancas, 10% nas hispânicas e 5% nas mulheres negras.

Apesar destes dados, para todas as raças, etnias e géneros as taxas de incidência de fraturas osteoporóticas aumentam nitidamente com a idade. [12]

Atividade física

Como referido acima, embora haja uma componente genética valorizável, deve ser dada igualmente importância aos fatores ambientais e estilo de vida, como por exemplo, à associação entre o envelhecimento e a diminuição da atividade física, que por sua vez, se associam a uma sarcopenia progressiva, conduzindo a fraqueza muscular. [12,17,24] Observa-se uma associação entre a percentagem de massa magra no idoso e o valor da DMO. A diminuição da massa muscular aumenta o risco de osteoporose, [25] identificando-se, então, o possível papel da sarcopenia na patogénese da osteoporose relacionada com a idade. [9,26] Uma elevação de 1 Kg de massa magra associa-se a um acréscimo de aproximadamente 0,03 g/cm² na densidade óssea da coluna lombar, [24] já a ausência de carga e de forças mecânicas sobre o esqueleto, originadas das contrações do músculo e das atividades físicas de impacto, [25] provocam a redução no recrutamento dos osteoblastos, induzem a sua apoptose e elevam a adipogénese na medula óssea. [12] Assim, pressupõe-se a existência de uma relação entre o declínio da massa e da função muscular com a idade e o aparecimento de osteopenia, [9,26] eventualmente, por fatores comuns envolvidos no processo de desenvolvimento ósseo e muscular. [25] Todavia, a força muscular e a adaptação física não depende apenas da idade, [27] uma vez que, por exemplo, a perda de massa óssea e muscular, descrita anteriormente, pode, de igual forma, ser exacerbada pelo estado nutricional do indivíduo. [26]

Nutrição

A nutrição no indivíduo idoso pode estar comprometida devido ao défice de alguns nutrientes. As alterações endócrinas e imunológicas levam a modificações no apetite, absorção intestinal, excreção renal e a mudanças na utilização dos nutrientes, contribuindo para um desequilíbrio nutricional frequente nesta idade. [17]

São diversos os nutrientes com marcada influência no metabolismo ósseo e que podem relacionar-se com a osteoporose. Entre eles destacam-se a **vitamina D e o cálcio**, cujo déficit origina hiperparatiroidismo secundário, perda óssea e um risco aumentado de fraturas no idoso. [12] Uma razão cálcio/fósforo inferior a 0,5 apresenta um efeito prejudicial no esqueleto, com aumento do risco de perda óssea. [28] O decréscimo do nível da vitamina D com a idade pode ter como causa a falta de exposição solar, o déficit de ingestão, ou ainda, patologias, como por exemplo, a insuficiência renal. Uma vez que uma das funções desta vitamina é aumentar a absorção intestinal de cálcio, a hipocalcémia observada no idoso poderá ser motivada pelo seu déficit, [10] verificando-se que na população com osteopenia ou osteoporose, a prevalência do déficit de vitamina D é 30,5%, quer na população jovem quer na idosa. [17] Através da sua ação num recetor específico existente nos osteoblastos, desencadeia uma série de mecanismos que induzem a diferenciação destas células e previnem a sua apoptose. Além do mais, a 25-hidroxivitamina D, convertida no osso pela 25- hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase, sobre-regula a CYP27B1 e o fator de crescimento insulina-*like* tipo 1, estimulando assim a osteoblastogénese. [12]

As **proteínas** são também um nutriente de relevo para a dinâmica do osso. O reduzido teor proteico da dieta diminui não só a massa muscular, como também a massa óssea, associando-se à redução dos níveis séricos do fator de crescimento insulina-*like* tipo 1. Estudos experimentais revelaram que o déficit proteico leva ao adelgaçamento do osso cortical e trabecular, com conseqüente diminuição da resistência óssea. [12] Provou-se que os idosos com reduzido consumo de proteínas apresentam uma perda óssea mais elevada. [26] Um estudo europeu sugeriu que consoante a fonte proteica o efeito no metabolismo óssea variava, valorizando mais a razão entre proteínas animais/ proteínas vegetais na manutenção

óssea do que o ratio de proteínas. Contudo, mais estudos são requeridos para confirmar a relação entre a perda de massa óssea e o reduzido consumo de proteínas animais. [28]

Um estudo espanhol demonstrou que a **dieta mediterrânea**, rica em frutas, vegetais e com alto teor de azeite de oliveira virgem, associa-se a uma elevação dos marcadores de formação óssea, da concentração sérica de osteocalcina, e a uma diminuição dos marcadores de reabsorção, em idosos com risco cardiovascular. Aponta-se assim para o efeito protetor desta dieta no osso, explicando possivelmente, o porquê da incidência da osteoporose na Europa ser inferior na região da bacia mediterrânea. Estudos *in vitro* mostraram que o *oleuropein* (principal composto fenólico da oliveira e constituinte do azeite virgem) é capaz de inibir a adipogénese e estimular a diferenciação osteoblástica, aludindo ao seu efeito protetor. [29]

Os diversos componentes dietéticos referidos podem influenciar o metabolismo ósseo, mas vários fatores da dieta apresentam o potencial de afetar o osso e o risco de fratura. Um desses componentes é o **chocolate**. Algumas evidências sugerem o seu benefício no osso pela sua riqueza em flavonóides. Porém, também é rico em oxalato, um potente inibidor da absorção de cálcio, e em açúcar, que aumenta a excreção de cálcio. [30] Hodgson *et al.* [30] concluiu que o consumo diário de chocolate se relaciona com a diminuição da DMO e da resistência do osso, podendo ser um dos responsáveis pelo aumento do risco de osteoporose e de fraturas. Contudo, estes dados não são claros e são necessários mais estudos para comprovar estas observações.

Álcool, tabaco e cafeína

Alguns padrões comportamentais, como o alcoolismo e o tabagismo, aumentam o risco de osteoporose e fraturas osteoporóticas. O consumo crónico de álcool tem repercussões negativas no osso, verificando-se *in vitro* uma diminuição da diferenciação osteoblástica, em oposição a uma elevação da diferenciação dos adipócitos na medula óssea. Pressupõe-se também, que a inibição da formação óssea possa ser devida à estimulação do stresse oxidativo provocado pelo álcool. [12] É de salientar que um consumo igual ou superior a 207 mL por semana aumenta o risco de perda óssea. [5]

O tabaco também tem impacto no metabolismo ósseo, acentuando a perda de massa óssea, bem como o risco de fratura da anca no idoso, [5] mesmo com cargas tabágicas reduzidas. [12] Possivelmente pelo efeito tóxico das substâncias que o compõem, em conjunto com a reduzida produção de fatores de crescimento, verifica-se *in vitro* uma inibição da proliferação e diferenciação das células osteoprogenitoras. [12]

Também a cafeína tem sido relacionada com o aumento da perda de massa óssea e de fraturas da anca no idoso, [5] sendo que o seu elevado consumo se revelou um fator independente associado a osteoporose da coluna lombar. A ingestão de cafeína relaciona-se com um aumento da perda urinária de cálcio, e em pequena escala, à redução da sua absorção intestinal, que não é relevante caso haja uma ingestão de cálcio suficiente. [31]

Fármacos

Vários fármacos contribuem ou exacerbam a patologia osteoporótica (Tabela 2) com particular destaque para os glucocorticóides, encarados como a causa mais comum de osteoporose secundária. [2,5,12] Dos efeitos resultantes da administração prolongada de corticóides, sobressaem aqueles que motivam o decréscimo da formação óssea, através da diminuição do número de osteoblastos, da indução da apoptose de osteoblastos maduros, da diminuição da síntese de matriz e do aumento da diferenciação dos adipócitos na medula óssea. São responsáveis, ainda, pelo aumento da osteoclastogénese, possivelmente devido a uma diminuição da osteoprotegerina e ao aumento da produção do RANKL. [12] Supõe-se que, além das implicações na quantidade de osso, sobretudo no osso trabecular, [32] a qualidade também esteja afeada dado o aumento no turnover ósseo e a perfuração trabecular. [5] Um outro mecanismo pelo qual os diversos fármacos referidos interferem no turnover ósseo é através da limitação da absorção intestinal de cálcio, gerando-se um estado de hiperparatiroidismo secundário à diminuição sérica deste ião. [5]

Devido à produção endógena da supra-renal aumentar com a idade, a perda de massa óssea pelo uso crónico destes fármacos é acelerada. Estes glucocorticóides endógenos associam-se a uma diminuição na vascularização e hidratação óssea, o que provoca a diminuição na resistência do osso. [12]

Recentemente, Bleicher *et al.* [33] observou que os homens medicados com tiazolidindionas têm uma maior perda de DMO e um risco aumentado de fraturas, não se verificando esta associação para as outras classes de antidiabéticos. O mesmo estudo revelou a redução da perda óssea nos homens medicados com β -bloqueantes, porém, o mecanismo que explica o efeito benéfico destes fármacos no metabolismo do osso permanece por explicar.

Tabela 2. Fármacos com possível impacto no metabolismo ósseo

Glucocorticóides
Benzodiazepinas de longa ação
Anticonvulsivantes
Imunossupressores
Agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH)
Heparina
Tamoxifeno
Progesterona
Anti-androgénicos
Tiroxina
Diuréticos
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

Fonte: Adaptado de Inderjeeth CA, Poland KE, 2010 [2] e Nancy, 2006 [5]

Pico de massa óssea

A percentagem de massa óssea do individuo começa a ser adquirida ainda dentro do útero, estando completa por volta dos 40 anos, sendo na adolescência a fase em que há a maior acumulação, atingindo-se o pico de massa óssea entre os 20 e os 30 anos de idade. [5,32] O valor de DMO resulta do balanço entre a massa adquirida durante a vida e a sua perda com a idade, constituindo assim, o pico de massa óssea um dos principais fatores determinantes do seu valor no idoso. Quando este pico é baixo associa-se a um risco aumentado de fraturas osteoporóticas. [5] Caso haja uma deficiência na aquisição do pico, há um risco adicional de maior fragilidade do esqueleto no idoso, independente da perda acrescida que se verifica ao envelhecer. [13,32]

Peso corporal e índice de massa corporal

Nas mulheres com baixo peso, reduzida percentagem de gordura corporal ou baixo índice de massa corporal, há um risco mais elevado de apresentarem menor massa óssea e da perda óssea ser mais acelerada. [5,26] O peso corporal e o índice de massa corporal

correlacionam-se positivamente com a DMO, exibindo o excesso de peso um efeito protetor no osso durante a pós-menopausa. [34]

No sexo masculino, uma das maiores fontes de estrogénio é aquela que provém da conversão dos androgénios pela aromatase no osso, e também, no tecido adiposo. Esta evidência parece ajudar na homeostasia do esqueleto, sugerindo-se que a variação na atividade desta enzima possui um papel importante na patogénese da osteoporose. Todavia, Lopes *et al.* [18] não encontrou uma menor atividade nos osteoporóticos, o que comprovaria a hipótese colocada. Mesmo assim, é esta conversão de androgénios em estrogénios pela aromatase presente no tecido adiposo, que aparenta estar por detrás da ligação do baixo índice de massa corporal e o elevado turnover ósseo.

Todavia, alguns estudos sugerem uma relação positiva entre o peso corporal e o risco de fraturas vertebrais nas mulheres com osteoporose na pós-menopausa, contrariando o efeito benéfico da massa gorda referida atrás. Esta associação provavelmente deve-se ao efeito negativo da sobrecarga no corpo vertebral, que predispõe à fratura. [15]

Osteoporose secundária

Na osteoporose primária, como referido, a perda óssea resulta do declínio da função gonadal com a idade. [35] Quando se fala de osteoporose secundária, trata-se das causas médicas que podem estar na base desta patologia, são exemplos, as doenças do trato gastrointestinal como a síndrome de malabsorção e a doença inflamatória intestinal, as doenças hematológicas como a talassemia e anemia perniciosa e os estados hipogonadais. [5] Ainda se pode dever à doença hepática crónica, à doença pulmonar obstrutiva crónica, à imobilização prolongada e ao hipertiroidismo subtratado. [4]

Assim, uma boa história clínica e um exame físico completo são passos fundamentais para diagnosticar estas patologias, especialmente na pré e peri menopausa, onde representam

50% dos casos de osteoporose, [35] e nos homens, em que a osteoporose secundária é frequente. [16]

CONSEQUÊNCIA CLÍNICAS

A osteoporose é intitulada de epidemia silenciosa, frequentemente assintomática, cuja manifestação mais radical constitui já uma enorme consequência clínica, a fratura. A incidência das fraturas não traumáticas eleva-se significativamente ao longo dos anos, [36] 90% delas como resultado de uma queda, [37] sendo a partir da quinta década de vida que a prevalência da osteoporose aumenta. [36] Desta maneira, com o envelhecimento da população espera-se então um aumento das fraturas, [2] considerando-se a osteoporose como a sua principal causa na população idosa. [38]

Em Portugal julgam-se cerca de 9500 fraturas osteoporóticas por ano, [4] que se relacionam com a fragilidade óssea e que podem ocorrer em qualquer local do corpo, [37] embora se localizem sobretudo na coluna, anca e também no pulso. [4] Apesar de outros locais como a clavícula, arcos costais, braço e pélvis também serem responsáveis pelo aumento tanto na taxa de mortalidade como de morbilidade. [36] No sexo feminino, as fraturas mais periféricas aumentam rapidamente depois da menopausa, já no homem têm uma incidência constante entre os 20 e os 80 anos. [39]

Estima-se que no ano que sucede à ocorrência da fratura, 10 a 20% dos doentes falecem e 50% permanecem com sequelas funcionais. [4] A fratura considerada mais devastadora e aquela com maior impacto económico é a fratura da anca, com o valor de mortalidade quadruplicado nos doentes do sexo masculino, [36] atingindo a incidência máxima após os 85 anos, e aumentando exponencialmente com a idade. [39]

As fraturas da coluna vertebral são o tipo de fraturas osteoporóticas mais frequentes, [39] apresentando elevadas taxas de morbilidade, especialmente no sexo feminino. [10]

Estima-se que a prevalência da deformidade vertebral aumente de 5 a 10% nas mulheres com 50 anos para 45 a 55% da oitava à nona década de vida. [36] Nesta região as fraturas são frequentemente assintomáticas, porém, a perda de peso, a dor crônica, a insuficiência respiratória pela cifose progressiva, a incapacidade física e a hospitalização são complicações que podem surgir a partir deste tipo de lesão. [5] A doença pulmonar restritiva pode ser resultado de múltiplas fraturas torácicas, por outro lado, as dores abdominais, a obstipação, a perda de apetite e a distensão abdominal são exemplos de consequências de fraturas lombares.

As repercussões psicológicas, como a depressão, ansiedade, irritabilidade, isolamento e dificuldade na comunicação interpessoal, resultantes da perda do papel dos doentes na sociedade e da dependência de terceiros, são comuns a todo o tipo de fraturas. [5]

A osteoporose pode ter, assim, um grande impacto na qualidade de vida do doente, principalmente quando se manifesta por múltiplas fraturas, em especial do fêmur proximal e da coluna vertebral, cujas limitações funcionais provenientes são geralmente mais graves. [39]

Estudos mostram que as mulheres idosas com melhor capacidade física, não fumadoras e sem co-morbilidades (diabetes mellitus e hipertensão arterial) têm uma menor probabilidade de apresentarem uma perda óssea acelerada e, conseqüentemente, um menor risco de fraturas, de incapacidade, e ainda, de mortalidade. Assim, a manutenção da massa óssea no idoso poderá ser considerado como fator preditor para o envelhecimento saudável. [40]

Dada a grande prevalência de osteoporose no idoso e a grande propensão para quedas neste grupo etário, observa-se uma taxa cada vez mais elevada de fraturas à medida que a idade avança. [2] Este aumento do número de quedas pode dever-se, entre outras causas exploradas mais à frente, ao déficit de vitamina D, que pelo facto dos recetores desta vitamina se encontrarem no músculo esquelético, a sua carência poderá conduzir a fraqueza muscular e aumentar a tendência ao desequilíbrio. [10] Da mesma forma, a falta de atividade física

observada no idoso constitui um fator a favor, uma vez que a estabilidade postural pode ficar comprometida. [17]

A consequência económica destas quedas é devastadora esperando-se, na Europa, que os custos diretos das fraturas osteoporóticas atinjam os 76,7 biliões de euros para o ano 2050. A prevenção é, por isso, uma questão fulcral, apresentando os médicos um papel ativo, quer no diagnóstico atempado quer no tratamento correto e oportuno. [38]

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Na patologia osteoporótica pela escassez de sintomatologia, sobressai a importância de um diagnóstico antecipado e correto, de maneira a prevenir a ocorrência de manifestações clínicas, nomeadamente, de fraturas após traumatismo mínimo. Assim, deve ser dada especial atenção aos indivíduos que apresentem fatores de risco para a doença, de forma a poder introduzir as medidas profiláticas requeridas, aos indivíduos com história de fraturas de baixo impacto, manifestadas clinicamente ou em achados na radiografia, e àqueles com osteopenia radiológica acentuada, que são fortes preditores de um quadro osteoporótico. [32]

Atualmente, o diagnóstico de osteoporose assenta na determinação da densidade mineral óssea. Dos diversos métodos existentes (como por exemplo a tomografia computadorizada quantitativa e a ressonância magnética) o valor de DMO é frequentemente determinado por uma técnica designada de absorciometria de raio-X de dupla energia (**DEXA**) da anca e/ou da coluna lombar. [2,5] Baseado neste método e de acordo com o índice T da anca total, colo do fémur e coluna lombar, a OMS definiu quatro categorias diagnósticas distintas que se relacionam com o risco de fratura, onde para cada desvio padrão que diminui, o risco de fratura duplica. [41] O índice T corresponde à relação entre a DMO do doente e o valor de DMO correspondente à população jovem e saudável de indivíduos do

mesmo sexo. Esta diferença é expressa em número de desvios-padrão, sendo o limiar de 2,5 desvios-padrão de diferença considerado diagnóstico de osteoporose (Tabela 3). [2,5] O critério de diagnóstico em questão deve ser aplicado a mulheres caucasianas na pós-menopausa e também em indivíduos do sexo masculino com idade igual ou superior a 65 anos. [41]

Tabela 3. Categorias de diagnóstico definidas pela Organização Mundial de Saúde

Categoria	Valor de densidade mineral óssea
Normal	Índice T \geq -1
Osteopenia	-1 > Índice T > -2,5
Osteoporose	Índice T \leq -2,5
Osteoporose grave	Índice T \leq -2,5 com fraturas de fragilidade

Fonte: Dados obtidos da Organização Mundial de Saúde, Geneva 1994

O resultado da osteodensitometria pode, de maneira semelhante, ser expresso segundo o índice Z, particularmente nas mulheres que ainda não evidenciam falência ovárica e que apresentem fatores de risco. [41] Este score indica o valor esperado de DMO para aquele indivíduo ao estabelecer a relação, em desvios padrão, entre o valor obtido e o da população de indivíduos do mesmo sexo e da mesma idade. Quanto mais baixo este valor, maior a probabilidade de existirem outros fatores que contribuam para a perda de massa óssea, além da idade. [5,32]

Uma das limitações desta técnica reside no facto da resistência óssea depender, não apenas da densidade óssea, como também da qualidade do osso, englobando a sua geometria, a microarquitetura e as propriedades materiais, que não são avaliadas por este método. [4,5,14] Deste modo, diversos estudos têm vindo a demonstrar que este sistema não é adequado, por si só, para estabelecer o risco de fratura nem determinar a eficácia da terapêutica, [4,5] procurando a utilização de técnicas mais sofisticadas para melhor definir as

alterações ósseas que se relacionam com a idade, como é o caso da tomografia quantitativa computadorizada. [14]

Uma vez que a idade é considerada um fator de risco *major* para a osteoporose, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Reumatologia e a Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas, recomenda-se a realização da osteodensitometria a todas as mulheres com idade superior a 65 anos e a homens com mais de 70 anos. Deve ainda ser efetuada a mulheres na pós-menopausa com idade inferior a 65 anos e nos homens com mais de 50 anos que apresentem um fator de risco *major* ou dois *minor*. (Tabela 4). Nas mulheres na pré-menopausa ou homens com idade inferior a 50 anos, deve ser realizada apenas se houver causas de osteoporose secundária ou fatores de risco *major*. É importante referir que a DEXA não é um exame de rastreio populacional, mas sim individualizado. [41]

O Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) é uma ferramenta válida, com elevada sensibilidade, que foi desenvolvida no sentido de determinar quais as mulheres que beneficiariam com a realização da DEXA, evitando a realização de exames desnecessários. [35]

Tabela 4. Fatores de risco *major* e *minor* para a osteoporose.

<i>Major</i>	<i>Minor</i>
Idade superior 65 anos	Artrite reumatoide
Fratura vertebral prévia	Dieta pobre em cálcio
Fratura de fragilidade após os 40 anos	Terapêutica crónica com anti-epiléticos
História familiar de fratura osteoporótica	História de hipertiroidismo clínico
Terapêutica sistémica com corticóides	Tabagismo
Menopausa precoce (< 40 anos)	Alcoolismo
Hipogonadismo	Consumo excessivo de cafeína (> 2 cafés/d)
Hiperparatiroidismo primário	Índice de massa corporal <19 Kg/m ²
Propensão para quedas	Perda de peso > 10% do peso aos 25 anos
	Terapêutica crónica com heparina
	Imobilização prolongada

Fonte: Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas, 2007 [41]

Para a determinação do risco de cada indivíduo pode ser útil a aplicação de índices de risco como o **FRACTURE** e o **FRAX**. [41] O primeiro índice referido foi construído com a finalidade de ser utilizado tanto pelos médicos como pelos doentes, permitindo determinar o risco de fratura a 5 anos, e a necessidade de uma avaliação clínica mais exaustiva. Tem em consideração alguns dos fatores de risco acima listados, como a idade, história de fratura, história familiar, tabagismo e peso, com ou sem valor de índice T. [5]

O FRAX é o algoritmo mais usado, desenvolvido pela OMS, a partir de estudos de coorte da Europa, América do Norte, Ásia e Austrália, que calcula a probabilidade de fratura maior (vertebral com manifestação clínica, antebraço, anca, ombro) e fratura da anca a 10 anos. [4,42] Este instrumento tem em conta os seguintes fatores: idade, sexo, história de fratura de fragilidade prévia, história de fratura da anca nos progenitores, consumo de bebidas alcoólicas (> 3/dia), tabagismo atual, uso de corticóides, diagnóstico de artrite reumatoide, a existência de osteoporose secundária e o valor de densidade mineral óssea. [38,42] A fácil acessibilidade, uma vez que se encontra disponível *online*, e a fácil interpretação pelos doentes, constituem duas grandes vantagens deste instrumento. [37]

Apesar de poucas evidências comprovadas, os **marcadores bioquímicos** do turnover ósseo poderão ser tidos em consideração no momento da decisão clínica. [39] A medição dos marcadores séricos reflete o metabolismo do osso, representando os produtos libertados durante este processo, e cuja elevação se associa a um risco aumentado de perda óssea e de fratura de fragilidade. [4] A fosfatase alcalina óssea específica e a osteocalcina são os marcadores séricos produzidos pelos osteoblastos mais úteis, indicadores de formação óssea. [5] Durante a osteoclastogénese são libertados marcadores de reabsorção óssea, nomeadamente os produtos resultantes da degradação do colagénio, como os telopeptídeos

carbixiterminal e aminoterminal, piridinolina e deoxipiridinolina, habitualmente quantificados a nível urinário. [39]

Como referido, a sua aplicação clínica não está claramente definida, por isso, devem ser combinados com outros parâmetros na avaliação individual, não devendo ser utilizados como método diagnóstico por si só. [4]

MEDIDAS PREVENTIVAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Hoje em dia, o tópico sobre a prevenção da osteoporose tem uma importância cada vez maior, visto ser a única forma de travar o avanço desta epidemia mundial. O principal meio para alcançar este objetivo reside na redução e correção dos fatores de risco considerados modificáveis. [39] Deve ter início precocemente, na tentativa de atingir um elevado pico de massa óssea, que como explicado atrás, tem relação com o desenvolvimento desta patologia; e deve ser mantido durante toda a vida, com envolvimento de uma equipa multidisciplinar, desde médicos, professores, educadores e familiares. A prevenção baseia-se, sobretudo, na modificação do estilo de vida e dos maus hábitos dos indivíduos. [41]

Incentivar o exercício físico

Um componente importante deste programa é a evicção do sedentarismo com incentivo da atividade física, considerada por muitos autores, ainda mais importante do que as medidas nutricionais. [27] O exercício físico contribui para o aumento da resistência do osso, melhorando a densidade e qualidade óssea, [39] bem como é eficaz na evicção da sarcopenia associada ao envelhecimento, que por sua vez conduz a uma osteopenia progressiva, como já foi mencionado. [25] A preparação física e a força muscular é vista como uma forma de prevenir a redução da DMO, [27] uma vez que a massa magra que diminui com a idade,

constitui uma das maiores causas de incapacidade no idoso [34] É aconselhada a prática de exercícios que se opõe à força da gravidade, como as atividades de impacto, e também, o treino de resistência, que provaram aumentar a massa óssea e prevenir a perda devida à idade. [39,43] São exemplos de exercícios, a marcha, a corrida, aeróbica e o *step*. Recentemente, alguns estudos referiram que o exercício sem impacto também manifesta efeitos benéficos na densidade óssea da coluna lombar em mulheres na pré e pós-menopáusia. [39]

Uma alternativa proposta aos programas de resistência é o treino vibratório, no qual são geradas vibrações verticais capazes de ativar os fusos musculares e os motoneurónios, levando à contração do músculo, aumentando, assim, a massa e a força muscular. [25]

No idoso, os efeitos referidos e o aumento da força muscular inerentes ao exercício são também importantes na manutenção da postura e equilíbrio, contribuindo para a redução em 15 a 50% de outro fator de risco, as quedas. [2] Nesta faixa etária, deve incentivar-se à realização de um treino seguro, frequente e regular. Nos doentes com fraturas de fragilidade, o programa deve aliviar a dor, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida, evitando também, fraturas subsequentes. [39]

Alimentação adequada

Toda a população deve evitar o consumo excessivo de álcool, tabaco e cafeína e adequar o teor proteico da alimentação de acordo com as necessidades, [41] uma vez que tem sido reportado uma associação positiva entre o consumo proteico e a densidade óssea. [28]

A dieta deve assegurar o aporte suficiente de cálcio e vitamina D. No idoso, o défice na ingestão e a redução da absorção de cálcio é frequente e associa-se a uma elevação do risco de fraturas. [39] Vários estudos já demonstraram que o seu consumo apropriado é capaz de reduzir a perda de massa óssea típica do homem envelhecido. [43] Atualmente, a fonte mais divulgada de cálcio é o leite, embora existam os vegetais, cujo teor de cálcio é superior,

nomeadamente, os brócolos, a couve e o repolho. Deve aconselhar-se um consumo de cálcio superior ao de fósforo, numa relação 2:1, uma vez que o excesso deste último, prejudicará a absorção do primeiro. [28] Deve prestar-se especial atenção ao teor de sódio da dieta, o qual deve ser reduzido, [4,28] pois um excesso de sódio conduz à diminuição da reabsorção de cálcio e ao aumento da sua excreção urinária. [28]

Identicamente, o consumo adequado de vitamina D contribui para uma redução na incidência de fraturas vertebrais. [43]

Recomenda-se como fonte principal de cálcio e vitamina D a dieta, porém, quando a ingestão na alimentação é insuficiente deve recorrer-se aos suplementos, de maneira a obter, no idoso, um consumo mínimo de 900 mg de cálcio diariamente (máximo de 2500 mg/dia) e uma ingestão mínima de 10 µg por dia de vitamina D em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos (máximo de 50 µg/d). [41] Alguns estudos recomendam a ingestão diária de 1200 mg de cálcio a todas as mulheres com osteoporose. [35]

Evicção das quedas

Durante o envelhecimento o risco de quedas aumenta e as consequências vão-se agravando, registando-se valores na ordem dos 30% nos indivíduos com 65 anos ou mais, 5 a 10% das quais resulta numa fratura. [37] O desequilíbrio tem sido associado com os marcadores ósseos, indicando diminuição na formação óssea no idoso. [33]

Os programas de prevenção envolvem não só a promoção da atividade física com treino postural, de equilíbrio e fortalecimento muscular, dieta equilibrada com o aporte necessário de proteínas, cálcio e vitamina D, como também, a investigação e identificação de outros fatores de risco, nomeadamente, patologia oftalmológica, auditiva ou neurológica, efeitos secundários de fármacos e alterações cardiovasculares que possam motivar o desequilíbrio. [35,46] Uma vez que é no domicílio que se dão as quedas com maior contribuição para a

fratura osteoporótica, [35] mesmo com um pequeno traumatismo, deve ter-se particular cuidado com obstáculos existentes nas habitações, que por ventura, possam despoletar as quedas, como tapetes, falta de iluminação, fios elétricos soltos, e ainda, aconselhar-se o uso de um calçado seguro. [32,35]

Pode mesmo ser necessário recorrer aos protetores de anca para evitar a fratura, uma vez que estes instrumentos redirecionam a energia da queda, prevenindo a lesão da anca que surge na sequência do traumatismo. [2]

As quedas neste grupo etário com osteoporose conduzem, frequentemente, a uma redução da qualidade de vida, com perda da independência, hospitalização, perda das capacidades funcionais, e acarretam um grande impacto económico. Estima-se que a redução em 40% das quedas por ano se traduz, possivelmente, numa redução em 38% da taxa de fraturas. [44]

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

A perda natural de massa óssea com o decorrer da idade, se não tratada, conduz, mais cedo ou mais tarde, à osteoporose. [14] Portanto, é importante a deteção precoce dos indivíduos em risco, sendo que um dos principais objetivos do tratamento será, então, impedir este resultado final, prevenindo também a ocorrência das fraturas osteoporóticas naqueles doentes que já têm uma osteoporose estabelecida. [39] Em Portugal, verifica-se que apenas 4,5% a 14,4% dos doentes osteoporóticos estão medicados. [4]

O tratamento farmacológico está indicado nos doentes com história de fraturas de fragilidade, sem necessidade de realização de densitometria, ou naqueles que atendam aos critérios de diagnóstico da OMS referidos (índice T do colo do fémur ou da coluna lombar \leq -2,5 desvios padrão). Ainda que não sejam doentes osteoporóticos, as mulheres na pós-menopausa e os homens com idade igual ou superior a 50 anos e com osteopenia na DEXA,

associado igualmente a um risco de fratura elevado, nomeadamente, a uma probabilidade de fratura da anca a 10 anos maior que 3 % ou a probabilidade de fratura osteoporótica *major* a 10 anos superior a 20%. [4,41] A mulher na pré-menopausa com osteopenia sem fatores de risco não apresenta indicação para iniciar terapêutica farmacológica. [41] De igual forma, o tratamento também não deve ser instituído na mulher na pós-menopausa sem fatores de risco e com DEXA normal. [45]

Os estudos referentes a esta matéria são mais abundantes para o sexo feminino, porém, há resultados que relatam a igualdade do efeito terapêutico sobre a densidade mineral óssea em ambos os sexos. [4]

Relativamente ao tipo de fármacos usados, existem os agentes anabólicos e os anti-reabsortivos. Este último grupo é o tipo mais utilizado no tratamento e inclui os bifosfonatos, a calcitonina, a terapêutica hormonal de substituição e os modeladores seletivos da recaptção de estrogénio. [4,43]

Bifosfonatos

Os bifosfonatos são um grupo de fármacos com uma grande potência anti-reabsortiva, capazes de diminuir o turnover ósseo. [4] São aqueles mais amplamente usados como tratamento farmacológico da osteoporose, [2] com eficácia comprovada na prevenção de fraturas (tabela 5). [4,35] O seu mecanismo de ação baseia-se na alta afinidade de ligação aos cristais de hidroxiapatite, da qual resulta a inibição dos osteoclastos, e consequente, a redução do processo de reabsorção óssea. [39,16] São fármacos de primeira linha na prevenção em mulheres na pós-menopausa com osteopenia e no tratamento de mulheres osteoporóticas na pós-menopausa. [43] Nos doentes do sexo masculino com osteopenia ou osteoporose também tem sido considerado o tratamento de escolha. [16,43] Na prevenção e tratamento da osteoporose induzida pelos corticóides, os bifosfonatos são os fármacos de primeira linha.

[43] Este tipo de medicamentos é bem tolerado, com poucos efeitos adversos, embora estes existam especialmente a nível do trato gastrointestinal, com a possibilidade de desenvolverem esofagite erosiva. [39] A associação destes fármacos com o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, principalmente nos doentes neoplásicos sob tratamento endovenoso, tem sido uma questão preocupante. [35] Assim, devem ser tomadas medidas de precaução adicionais, de maneira a evitar as complicações, nomeadamente, a sua administração deve ser feita em jejum e mantida a posição ortostática durante um período de 30 minutos após a toma. [39]

Neste grupo encontram-se disponíveis para uso clínico o risedronato, alendronato e o ibandronato, [2,4,41,45] sendo recentemente aprovado nos Estados Unidos da América pela Food and Drug Administration o zoledronato. [35] A tabela 5 descreve algumas características da administração dos fármacos mencionados. [4,35,45] Relativamente ao alendronato, é uma escolha frequente pela sua ótima relação custo-efetividade. [4,16] O segundo fármaco de escolha dentro deste grupo tem sido o risendronato, com evidências consideráveis no aumento da DMO e na redução das fraturas em mulheres, esperando-se o mesmo para o sexo masculino, apesar da falta de certezas. Quanto ao ibandronato e zoledronato, não há evidências para o uso destes fármacos no homem. [16]

As indicações relativas à duração da terapêutica não são consensuais. [39] O tratamento deve ser reavaliado dentro de 5 anos e ponderada a relação benefício-risco da sua utilização, [45] sendo que nos indivíduos com alto risco de fraturas vertebrais, a terapêutica além de cinco anos pode ser considerada para o alendronato e zoledronato. [4]

Tabela 5. Bifosfonatos usados no tratamento da osteoporose

Fármaco	Dosagem	Via administração	Tipo de fratura
Alendronato	70mg semanais	Oral	Vertebral, não vertebral e fraturas da anca
Risedronato	35mg semanais	Oral	Vertebral, não vertebral e fraturas da anca
Ibendronato	2,5mg dia ou 150mg mensais	Oral	Vertebral e fraturas não vertebral (análises <i>post-hoc</i>)
	3mg 4vezes por ano	IV	
Zoledronato	5mg ano em 3 doses	IV	Vertebral, não vertebral e fraturas da anca

Fonte: Gonçalves *et al.* 2013 [4], Sweet *et al.* 2009 [35] e Direção-Geral da Saúde, 2011 [45]

* IV: intra-venoso

Moduladores seletivos da recaptação de estrogénio

O raloxifeno é o único modulador seletivo da recaptação de estrogénio usado para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, [35] através do efeito do estrogénio na elevação da massa óssea, sem apresentar risco acrescido de cancro da mama ou do endométrio. [43] A sua ação parece interferir no sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina, [45] e dependendo do órgão em que atua, pode funcionar como agonista ou antagonista do recetor. [45,46] Enquanto a nível ósseo e lipídico apresenta atividade de agonista, na mama e no útero funciona como antagonista. [35] O raloxifeno é eficaz na redução de fraturas vertebrais, demonstrado no estudo MORE para uma dose de 60mg por dia *per os*, reduzindo também, o risco de novas fraturas. [35,45] Embora esteja associado a uma redução do colesterol LDL, o risco de eventos cardiovasculares não é alterado. [45]

A utilização deste fármaco aumenta o risco de fenómenos tromboembólicos e de sintomas vasomotores, [35,45] por isso, embora seja um fármaco de primeira linha na prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa, [43] a sua utilização estará mais

indicada nas mulheres na pós-menopausa com contraindicação aos bifosfonatos, que apresentem um elevado risco de cancro da mama, visto serem capazes de reduzir o risco de um carcinoma invasivo. [35] O mecanismo fisiopatológico do raloxifeno, referido atrás, sugere que este também seja eficaz no doente do sexo masculino, contudo, são necessários mais estudos para determinar a sua aplicação neste grupo. [16]

Terapêutica hormonal substituição

A terapêutica hormonal de substituição é um tema muito controverso. Alguns estudos apontam para a associação deste tratamento com a redução de fraturas de fragilidade, [46] porém, as evidências e a potencialidade destes resultados são insuficientes e questionáveis. [39] Embora ensaios recentes mostrem que as mulheres tratadas com estrogénios aumentam a densidade mineral óssea, [39] os benefícios desta terapêutica não compensam o aumento do risco de incidência de cancro da mama, cancro do endométrio, acidente vascular cerebral e doença coronária. [4,39,43] É de referir ainda, que a terapêutica transdérmica apresenta igual eficácia aos estrogénios orais, porém, tem a vantagem do risco de cancro da mama e cardiovascular ser inferior. [46]

Em resumo, este é considerado um tratamento de segunda linha na osteoporose, estando apenas recomendado nas mulheres que se encontram na pós-menopausa e que apresentem sintomatologia vasomotora moderada a severa, [35,41] sempre na dose mínima possível e durante o menor período de tempo, [4,35] não excedendo os 5 anos. [41]

Calcitonina

A calcitonina é uma hormona endógena produzida pelas células C ou parafoliculares da tiroide, [32] importante para a manutenção dos valores normais de cálcio na corrente

sanguínea. [39] Esta hormona apresenta uma capacidade antireabsortiva, inibindo os sinais extracelulares de Ca^{2+} no osteoclasto e impedindo a ativação destas células pelo estímulo induzido pela paratormona. [4]

É um fármaco seguro, usado no tratamento da osteoporose, capaz de elevar, em curta medida, a densidade óssea e reduzir o risco de fraturas vertebrais, e ainda, defendido por alguns autores, participa na preservação da microestrutura do osso. [45] Em Portugal, existe uma forma de calcitonina sintética de salmão, 40 vezes mais potente que a humana, administrada por via parentérica ou nasal, em 50-100 UI e 200 UI, respetivamente. Uma vez que a sua eficácia é inferior à de outras terapêuticas hoje disponíveis, como os bifosfonatos, é considerado um fármaco de segunda linha. [35,45] Mesmo assim, pelas suas propriedades analgésicas, a calcitonina de salmão é particularmente útil durante a fase aguda das fraturas vertebrais. [32]

Análogos da Paratormona

A teriparatide é a hormona da paratiroide recombinante humana [35] com uma potente atividade anabólica, demonstrada pelo aumento do número de osteoblastos [39,45] quer a nível trabecular quer cortical. [43] É o único agente anabólico aprovado para o tratamento da osteoporose, [38] contudo, é uma terapêutica de segunda linha, indicada no tratamento da osteoporose nas mulheres na pós-menopausa e em homens com alto risco de fraturas [2,35,43] (com um índice $T \leq -3$), com antecedentes de duas ou mais fraturas de fragilidade, e com pelo menos, uma nova fratura sintomática após 12 meses de terapêutica; [2] e no caso de falência terapêutica com os fármacos antireabsortivos. [35,43] O teriparatide mostrou aumentar a DMO da coluna e anca nos doentes do sexo masculino e reduzir em 90 % o risco de fraturas. [16]

Está recomendada uma dose de 20 µg por dia através da sua administração subcutânea ou intramuscular, [16,45] para a qual se observa uma redução na incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais, [35] e também, uma melhoria da qualidade óssea, com benefício na rede trabecular e microarquitetura cortical. [45] Este tratamento tem um limite de duração de 18 meses, [45] uma vez que os ensaios em ratas mostraram que findo este período há risco de desenvolver osteossarcoma, embora estes resultados tenham sido obtidos com uma dose superior. [4,45] Além deste risco, podem ocorrer outros efeitos secundários, como hipotensão ortostática, náuseas, artralguas, câibras e hipercalcémia. [45]

Renelato de estrôncio

O renelato de estrôncio é o único fármaco existente e aprovado pela Agência Europeia do Medicamento com potencialidades antireabsortivas e anabólicas, [10,45] afetando os dois lados da remodelação óssea, com balanço do turnover a favor da formação, [38] melhorando a qualidade do osso em modelos animais. [4,45]

Ensaio clínico duplamente cegos e randomizados revelam a redução significativa do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, [2] demonstrando a sua eficácia antifraturária independente do valor da densidade óssea de base ou da idade do doente. [38]

O seu uso deve ser limitado ao tratamento de casos de osteoporose grave, [4] na medida em que não havendo estudos comparativos entre este fármaco e os outros existentes, não há suporte para a sua indicação como terapêutica inicial. [45]

Recomenda-se uma dose diária de 2g e a sua aplicação deve ser cautelosa e individualizada, pois apesar de se poderem observar efeitos adversos com pouca gravidade (cefaleias, náuseas, alterações de memória), está igualmente descrito o aumento do risco de doença cardiovascular e de casos graves de reações cutâneas (Síndrome DRESS e Stevens-Johnson), que implicam a interrupção do tratamento. [4,45]

Os dados disponíveis para o homem são inexistentes, porém, não há razão para supor que não sejam eficazes, pelo que pode ser considerado uma alternativa em caso de falência do tratamento com bifosfonatos. [16]

Denosumab

O Denosumab é um anticorpo monoclonal humano que liga ao RANKL, mimetizando o efeito da osteoprotegerina ao impedir a sua ligação com o RANK, [11] diminuindo a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea. [2]

Em mulheres na pós-menopausa tem a capacidade de aumentar a densidade óssea [11] e de prevenir a ocorrência de fraturas vertebrais e não vertebrais. [2] Aparenta ser um fármaco seguro, estando apenas descritas infecções cutâneas como reações adversas. [4]

O estudo STAND analisou a mudança do tratamento com alendronato para o tratamento com Denosumab (60 mg semestrais por via subcutânea) nas mulheres na pós-menopausa, [45] e verificou a sua eficácia como opção terapêutica nos casos refratários aos bifosfonatos. [4,45]

Trata-se, assim, de uma terapêutica biológica inovadora no tratamento da osteoporose, parecendo constituir uma opção válida como primeira linha ou nos casos refratários à terapêutica inicial com bifosfonatos. [45]

Suplementos de cálcio, vitamina D e vitamina K

A combinação de suplementos de cálcio e vitamina D apresenta uma eficácia superior à aplicação de cada um deles em isolado, devendo ser usada em todos os doentes com osteoporose, exceto se as medidas não farmacológicas, nomeadamente, a dieta adequada, sejam por si só, suficientes. [2] Alguns ensaios clínicos demonstraram que quando usados

isoladamente associam-se a um aumento do risco (em 28%) de eventos cardiovasculares, embora sem registo do seu impacto na taxa de mortalidade dos doentes. [45]

Os suplementos de cálcio devem constituir uma terapêutica de primeira linha no tratamento da osteoporose, não só pelo aporte dietético ser habitualmente insuficiente na população geriátrica, como também, pelo facto dos estudos acerca da eficácia dos fármacos anti-osteoporóticos terem sido efetuados em associação a este suplemento. [41]

Os suplementos de vitamina D reduzem o risco de quedas, justificado uma vez mais por esta vitamina também ter recetores a nível do músculo esquelético, sendo que o seu défice se associa à fraqueza muscular, e consequentemente, aumento das quedas. [10] Os níveis adequados de vitamina D apresentam impacto na qualidade óssea e na sobrevida e bem-estar dos doentes. [45] Por isso, especialmente na população idosa, onde é difícil a ingestão adequada na dieta e a exposição solar é menor, estes suplementos devem ser considerados. [41,45]

A combinação dos suplementos de cálcio e vitamina D é, frequentemente, a única terapêutica racional a ser prescrita para prevenção de fraturas osteoporóticas e de quedas em doentes institucionalizados e de mau prognóstico. [41]

A vitamina K é importante para a carboxilação da osteocalcina e de outras proteínas da matriz. A ingestão inadequada desta vitamina tem sido considerada como fator de risco para o desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade, como é o caso da osteoporose. O seu défice tem sido associado a uma baixa densidade óssea e a um risco aumentado de fraturas. Knapem *et al.* [47] mostrou as vantagens do consumo de suplementos de vitamina K2, durante três anos, na diminuição da perda de massa óssea com a idade em mulheres na pós-menopausa. Contudo, o mecanismo relativo à interação da vitamina K no osso não está totalmente esclarecido e as propriedades anti-osteoporóticas deste suplemento ainda estão pouco estudadas, existindo várias investigações contraditórias.

Terapêuticas combinadas

A associação de fármacos no tratamento da osteoporose não está claramente demonstrada. [41] Alguns estudos em pequena escala sugerem um aumento na DMO com a associação de estrogénio e bifosfonatos superior aquele obtido com a toma isolada de cada um, porém, os resultados são insuficientes para estabelecer se o risco de fratura diminuiu. [39]

Estudos mais recentes debateram-se com a possibilidade da associação entre os agentes anabólicos, nomeadamente, os análogos da paratormona, com o estrogénio, uma vez que esta combinação provocou um aumento da DMO da coluna e do fémur proximal, superior ao observado com cada agente isolado. [39]

A associação da teriparatida com a alendronato também foi aferida, registando-se um prolongamento da ação do primeiro fármaco quando o alendronato é introduzido no final do tratamento, opondo-se à perda de eficácia da teriparatida quando o bifosfonato é introduzido em primeiro ou em simultâneo. [41,45] A combinação da teriparatida com o zolendronato também aparenta ser vantajosa. [45]

Como já foi mencionado, a combinação destas terapêuticas, embora mostre resultados benéficos, a sua aplicação clínica atual ainda é duvidosa, pelo que não está recomendada. [35,39]

MONITORIZAÇÃO E REPETIÇÃO DA DENSITOMETRIA

A avaliação dos doentes com osteoporose é essencialmente clínica, pelo que após o diagnóstico, e também, após o início do tratamento, a vigilância deve ser regular, particularmente para avaliar a ocorrência de novas fraturas ou a evolução de fraturas anteriores. [41]

Em cada consulta deve avaliar-se o peso, a altura, a modificação dos fatores de risco [39] e nas mulheres submetidas a terapêutica hormonal de substituição deve realizar-se um exame ginecológico e mamário, pelo menos, uma vez por ano. [41] Em caso de suspeita de fratura o exame radiográfico poderá ter utilidade na sua identificação. [32]

Apesar da eficácia dos diferentes fármacos não possa ser equiparada com os marcadores indiretos como a densidade óssea, [41] uma manutenção ou aumento deste valor corrobora a eficácia terapêutica, demonstrada clinicamente pela ausência de novas fraturas. [35] Em particular para os fármacos antireabsortivos, a densitometria é um bom instrumento para a monitorização do tratamento. [41]

A periodicidade de repetição da densitometria está dependente da idade do doente, do valor inicial da densidade óssea e do tipo de tratamento (Tabela 6). [41] Desta forma, a resposta terapêutica não deve ser avaliada pela DEXA antes dos 18 a 24 meses, embora possa ser realizada mais precocemente em casos particulares, como nos doentes sujeitos a uma intensa corticoterapia. [35] O exame em questão poderá repetir-se dentro de 2 anos. [41]

A utilização dos marcadores de remodelação óssea pode ter interesse no acompanhamento dos doentes. O seu uso é defendido por alguns autores, devido à rápida resposta à terapêutica, conferindo uma maior vantagem na avaliação precoce da efeito dos fármacos, apresentando, assim, um papel promissor na prática clínica em especial como um método de monitorização. [4,41]

A Sociedade Internacional de Osteoporose aconselha a medição dos marcadores de reabsorção antes do início da terapêutica, aos 3 meses e depois semestralmente. Os marcadores de formação devem ser quantificados mais uma vez antes de iniciar o tratamento e a partir daí semestralmente. [41]

Tabela 6. Indicações para repetição da DEXA

Idade superior a 65 com DEXA normal	Não é necessário repetir
Na perimenopausa com DEXA normal	Repetir após os 65 anos de idade
Primeira DEXA com osteopenia	Intervalo mínimo de 3 a 5 anos
Doente sob terapêutica	Após 18 a 24 meses do início do tratamento

Fonte: Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas, 2007 [41]

* DEXA: absorciometria radiológica de dupla energia

DISCUSSÃO, CONCLUSÃO E PERSPETIVAS CLÍNICAS FUTURAS

Nas próximas décadas iremos enfrentar grandes mudanças demográficas motivadas pelo aumento da esperança média de vida. Este aumento na longevidade vai, impreterivelmente, associar-se ao aumento da prevalência da osteoporose, que no idoso, em virtude das fraturas muitas vezes espontâneas e assintomáticas, pode ter consequências devastadoras.

Burge *et al.* [23] estimou que 87% do custo anual das fraturas osteoporóticas para os serviços de saúde nos Estados Unidos da América são da responsabilidade da população envelhecida com idade superior a 65 anos.

Quer as sequelas clínicas não monetárias, como a debilidade dos doentes, a perda da sua dependência, o aumento da mortalidade, quer o grande impacto económico da doença, constituem duas grandes razões para travar esta epidemia.

O doente idoso encontra-se muitas vezes polimedicado, com várias co-morbilidades associadas, pelo que é necessário um cuidado acrescido no que toca à prescrição médica de fármacos neste grupo etário. O médico deve, então, ter em atenção a dose, a frequência e via de administração, os efeitos secundários, a adesão e a relação custo-benefício de cada fármaco a prescrever. Apesar de todos os riscos inerentes nesta idade, o tratamento farmacológico da osteoporose não deve ser temido. A terapêutica usada é segura, com poucas interações,

poucas reações adversas e apresenta um impacto positivo na prevenção das fraturas, cujo risco se eleva à medida que a idade avança. A população geriátrica torna-se, assim, no grupo de doentes onde esta terapêutica é mais vantajosa. [2]

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento descritos, apenas uma minoria de doentes com alto risco de fraturas é identificada e somente uma pequena percentagem acima dos 80 anos é tratada. [36] As terapêuticas atualmente existentes não são curativas, uma vez que a densidade mineral óssea perdida durante este processo nunca é totalmente recuperada. Desta forma, o tratamento permite apenas a estabilização da massa óssea e não o seu restabelecimento. Os ensaios clínicos realizados demonstram a eficácia dos tratamentos existentes, com evidências suficientes para a aplicação destas terapêuticas, porém, são requeridos mais estudos, quer para comprovar a segurança a longo prazo e a verdadeira eficácia dos fármacos utilizados, quer no sentido de encontrar o tratamento ideal para a osteoporose no idoso. [37]

Hoje, sabe-se que a resistência do osso depende tanto da DMO como da qualidade óssea, ambas afetadas progressivamente com o decorrer da idade, embora com maior impacto no sexo feminino. Nos doentes com osteoporose observa-se um elevado turnover ósseo, com uma taxa de produção insuficiente para balancear a elevada reabsorção que se verifica. Alguns dos mecanismos fisiológicos que participam nesta dinâmica de remodelação óssea e que possivelmente são a base da explicação desta doença ainda não estão completamente percebidos, pelo que o conhecimento preciso deste enredo e das vias moleculares envolvidas na ativação osteoblástica e osteoclástica conduzirá ao surgimento de novos conceitos e explicações, com um papel preponderante no desenvolvimento de potenciais abordagens terapêuticas.

Novas apostas para o tratamento farmacológico desenvolvem-se à volta das descobertas relativas às vias de sinalização, um exemplo é o conhecimento de que a ativação das vias de sinalização Wnt conduzem a uma cascata de acontecimentos intracelulares que estabilizam a β -catenina, responsável pela expressão dos genes que promovem a atividade, diferenciação e recrutamento dos osteoblastos. A esclerostina é uma proteína antagonista desta via, capaz de ser inibida por anticorpos monoclonais que foram desenvolvidos, como é o caso do Romosozumab, que se encontra em estudo de fase III, promotor de um efeito anabólico no osso. [4] Um outro alvo possível em estudo, que interfere nesta via, é a dickkopf 1, uma vez que é um antagonista natural da via de sinalização Wnt. [4]

O Odanacatib, em estudo de fase III nas mulheres pós-menopausa e no homem idoso, provoca uma diminuição na reabsorção óssea, pela inibição seletiva da catépsina K, uma protéase expressa nos osteoclastos envolvida na degradação da matriz óssea, e em muito menor escala inibe a formação óssea. Este novo fármaco tem vantagem comparativamente com os antireabsortivos, que são capazes de diminuir a reabsorção óssea, mas que ao mesmo tempo também reduzem a formação óssea. [4]

As terapias alternativas também têm sido um tema de investigação recente, como é o caso dos fitoestrogénios encontrados em alimentos vegetais, que apresentam potencial atividade estrogénica, com um eventual papel na prevenção da doença. [39] Contudo, ainda não demonstram eficácia na redução do risco de fraturas, não sendo considerados atualmente uma opção terapêutica. [41]

Visto que a incidência das fraturas osteoporóticas aumenta com a idade, a carga financeira imposta aos serviços de saúde possivelmente também continuará a crescer, a não ser que sejam impostas amplas medidas preventivas. A prevenção primária desempenha, assim, um papel crucial, devendo apostar-se intensamente nesta área, focalizando-nos primariamente nos fatores de risco.

O pico ósseo deve ser maximizado e a massa óssea otimizada, o que por si não é suficiente para extinguir a doença, mas pelo menos, minimiza o seu impacto, abrandando a desmineralização natural da idade e conservando a integridade do osso.

As barreiras existentes à utilização da DMO no diagnóstico, e especialmente no rastreio, devem ser ultrapassadas, no sentido de permitir uma deteção precoce dos indivíduos de alto risco, de forma a adequar uma proposta terapêutica a cada um e impedir o desenrolar das graves consequências clínicas que possam advir. Haveria grande vantagem na utilização de marcadores biológicos, que se alterassem mais precocemente que a DMO e predissessem a perda óssea. Entre os vários candidatos, o fator de crescimento insulina-*like* compreende um potencial papel na identificação precoce das mulheres em risco de osteopenia e osteoporose. [20] O nível sérico de osteopontina, o maior componente da matriz óssea, expressa nos osteoblastos e nos osteoclastos, também possui um papel promissor no diagnóstico precoce. Chang *et al.* [48] sugeriu que o seu nível apresenta uma correlação positiva com a DMO nas mulheres na menopausa, independente de outras variáveis como a idade e o peso corporal. Assim, além do papel da osteopontina como fator preditor do risco de osteoporose, é igualmente um possível ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos antireabsortivos, desenhados para suprimir a sua expressão.

Um esforço conjunto é necessário para gerir esta doença tão debilitante e com um grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Mesmo os doentes idosos com história de fraturas beneficiam de um tratamento seguro e eficaz, de maneira a prevenir a perda óssea consequente e diminuir o risco de fraturas decorrentes. [38] Não obstante, hoje em dia, os cuidados de saúde ainda apresentam muitas falhas e muitos idosos estão subdiagnosticados e subtratados.

Os ensaios clínicos são mais difíceis de desenhar para o homem e a avaliação da eficácia dos fármacos também é mais complicada porque além da incidência das fraturas ser inferior, o início da reabsorção óssea acentuada não está tão bem definido. [41] Assim, os resultados atualmente descritos que envolvam o tema da osteoporose são habitualmente referidos aos indivíduos do sexo feminino, pelo que hoje em dia, as normas clínicas relativas ao tratamento de osteoporose nos homens são escassas. [39] Além deste aspeto, verifica-se ainda, que os idosos são um grupo pouco representado nos ensaios clínicos, e por isso, mais dados devem ser pesquisados acerca do tema em questão e da terapêutica mais adequada neste grupo etário.

Em suma, o impacto da osteoporose é inquestionável, tratando-se de um flagelo silencioso, com repercussões drásticas na saúde e na economia. É fundamental que se impeça a ascensão das já elevadas taxas de morbilidade e de mortalidade associadas à patologia referida, na tentativa de se alcançar um envelhecimento saudável, minimizando o impacto na qualidade de vida dos doentes provocado pelo sério problema que são as incapacitantes fraturas osteoporóticas. É imperativa a discussão acerca deste tema que constitui a nossa realidade, esperando-se para um futuro próximo novos indicadores para calcular o risco de fratura, novas técnicas de diagnóstico e novos tratamentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, por todo o seu apoio, estímulo e disponibilidade na partilha da sua experiente sabedoria, fazendo ciência, doutorando e ensinando, contribuindo para o amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos na realização deste trabalho.

À família e amigos pelo apoio incondicional, acreditando e respeitando as minhas decisões e nunca deixando que as dificuldades acabassem com os meus sonhos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Honig S, Rajapakse CH, Chang G. Current treatment approaches to osteoporosis—2013. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71(3):184-8.
- [2] Inderjeeth CA, Poland KE. Management of Osteoporosis in Older People. *J Pharm Pract Res* 2010;40(3):229-234.
- [3] United Nations. World Population Ageing 2013. Department of Economic and Social Affairs, Population Division, New York 2013.
- [4] Gonçalves MJ, Rodrigues AM, Canhão H, Fonseca JE. Osteoporosis: From Bone Biology to Individual Treatment Decision. *Acta Med Port* 2013 Jul-Aug;26(4):445-455.
- [5] Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb;194(2 Suppl):S3-11.
- [6] Gartner LP, Hiatt JL. *Tratado de Histologia em Cores.* 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 138-59.
- [7] Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 978-92.
- [8] Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica.* 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 136-53.
- [9] Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of Age-Related Bone Loss and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Dec;34(4):1015-30.
- [10] Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, Kersch-Schindl K. Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease--a mini-review. *Gerontology.* 2009;55(1):3-12.
- [11] Chiba Y, Onouchi T, Ikeda T, Adachi J, Tamura Y, Horiuchi T. Implications of measuring soluble receptor activators of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone metabolism of elderly women. *Gerontology.* 2009;55(3):275-80.

- [12] Marie PJ, Kassem M. Extrinsic mechanisms involved in age-related defective bone formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):600-9.
- [13] Syed FA, Ng AC. The pathophysiology of the aging skeleton. *Curr Osteoporos Rep.* 2010 Dec;8(4):235-40.
- [14] Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am.* 2010 May;48(3):483-95.
- [15] Pirro M, Fabbriani G, Leli C, Callarelli L, Manfredelli MR, Fioroni C, et al. High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(1):88-93.
- [16] Tuck SP, Datta HK. Osteoporosis in the aging male: Treatment options *Clin Interv Aging.* Dec 2007;2(4):521-536.
- [17] Lytras A, Tolis G. Assessment of endocrine and nutritional status in age-related catabolic states of muscle and bone. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 Sep;10(5):604-10.
- [18] Lopes RF, Ferreira SA, Coeli CM, Farias ML. Low body mass index and declining sex steroids explain most age-related bone loss in Brazilian men. *Osteoporos Int.* 2009 Jul;20(7):1175-82.
- [19] Xu ZR, Wang AH, Wu XP, Zhang H, Sheng ZF, Wu XY, et al. Relationship of age-related concentrations of serum FSH and LH with bone mineral density, prevalence of osteoporosis in native Chinese women. *Clin Chim Acta.* 2009 Feb;400(1-2):8-13.
- [20] Liu JM, Zhao HY, Ning G, Chen Y, Zhang LZ, Sun LH, et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(2):159-64.
- [21] Moayyeri A, Hammond CJ, Hart DJ, Spector TD. Effects of age on genetic influence on bone loss over 17 years in women: the Healthy Ageing Twin Study (HATS). *J Bone Miner Res.* 2012 Oct;27(10):2170-8.

- [22] Scholtissen S, Guillemin F, Bruyère O, Collette J, Dousset B, Kemmer C, et al. Assessment of determinants for osteoporosis in elderly men. *Osteoporos Int.* 2009 Jul;20(7):1157-66.
- [23] Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Jun;12(3):186-91.
- [24] Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Nguyen TV. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Mar;11:59.
- [25] Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Ward KA, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):87-98.
- [26] Coin A, Perissinotto E, Enzi G, Zamboni M, Inelmen EM, Frigo AC, et al. Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Jun;62(6):802-9.
- [27] Iida T, Ikeda H, Shiokawa M, Aoi S, Ishizaki F, Harada T, et al. Longitudinal study on physical fitness parameters influencing bone mineral density reduction in middle-aged and elderly women: bone mineral density in the lumbar spine, femoral neck, and femur. *Hiroshima J Med Sci.* 2012 Jun;61(2):23-8.
- [28] Kim J, Lim SY, Kim JH. Nutrient intake risk factors of osteoporosis in postmenopausal women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(2):270-5.
- [29] Fernández-Real JM, Bulló M, Moreno-Navarrete JM, Ricart W, Ros E, Estruch R, et al. A Mediterranean Diet Enriched with Olive Oil Is Associated with Higher Serum Total Osteocalcin Levels in Elderly Men at High Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3792-8.

- [30] Hodgson JM, Devine A, Burke V, Dick IM, Prince RL. Chocolate consumption and bone density in older women. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):175-80.
- [31] El Maghraoui A, Ghazi M, Gassim S, Ghozlani I, Mounach A, Rezqi A, et al. Risk factors of osteoporosis in healthy Moroccan men. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jul 5;11:148.
- [32] Pereira da Silva JM. *Reumatologia prática*. 2. ed. Coimbra: Diagnósteo, Lda; 2005. p. 26.2-24
- [33] Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Seibel MJ, Blyth FM, Le Couteur DG, et al. Predictors of the rate of BMD loss in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporos Int*. 2013 Jul;24(7):1951-63.
- [34] Zhai G, Hart DJ, Valdes AM, Kato BS, Richards JB, Hakim A, et al. Natural history and risk factors for bone loss in postmenopausal Caucasian women: a 15-year follow-up population-based study. *Osteoporos Int*. 2008 Aug;19(8):1211-7.
- [35] Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2009 Feb 1;79(3):193-200.
- [36] Chua WM, Nandi N, Masud T. Pharmacological treatments for osteoporosis in very elderly people. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011 Jul;2(4):279-86.
- [37] Peeters G, van Schoor NM, Lips P. Fall risk: the clinical relevance of falls and how to integrate fall risk with fracture risk. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Dec;23(6):797-804.
- [38] Boonen S. Addressing the age-related needs of osteoporotic patients with strontium ranelate. *Osteoporos Int*. 2010 Jun;21 Suppl 2:S415-23.
- [39] Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2002 Aug;18(3):529-55.

- [40] Cauley JA, Lui LY, Barnes D, Ensrud KE, Zmuda JM, Hillier TA, et al. Successful skeletal aging: a marker of low fracture risk and longevity. The Study of Osteoporotic Fractures (SOF). *J Bone Miner Res.* 2009 Jan;24(1):134-43.
- [41] Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reum Port.* 2007;32:49-59.
- [42] FRAX, Instrumento de Avaliação do risco de fratura da OMS. [homepage na internet] [Acesso em 20 Jul 2014]. Disponível em: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=pt>.
- [43] Rizer MK. Osteoporosis. *Prim Care.* 2006 Dec;33(4):943-51.
- [44] Swift CG. Identifying risk can reduce fall rates. *Practitioner* 2007 Apr;251(1693):39-49.
- [45] Direção-Geral da Saúde. Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusicas. Norma da Direção-Geral da Saúde, Lisboa 2011.
- [46] Byung Hwa Jung, Myung Jae Jeon, Sang Wook Bai. Hormone-Dependent Aging Problems in Women *Yonsei Med J.* Jun 30, 2008; 49(3): 345–351.
- [47] Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Sep;24(9):2499-507.
- [48] Chang IC, Chiang TI, Yeh KT, Lee H, Cheng YW. Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women. *Osteoporos Int.* 2010 Aug;21(8):1401-9.