



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

ANA ISABEL MONTERROSO FREIXO TORRES REBELO

A OSTEOPOROSE NO ENVELHECIMENTO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

DOUTOR JOÃO PEDRO FIGUEIREDO GOMES

FEVEREIRO 2016



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A OSTEOPOROSE NO ENVELHECIMENTO

ANA ISABEL MONTERROSO FREIXO TORRES REBELO

Aluna do 6.º ano da Faculdade de Medicina,

Universidade de Coimbra, Portugal

anatorresrebelo@gmail.com

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMO..... | 4 |
| ABSTRACT | 6 |
| ABREVIATURAS | 8 |
| INTRODUÇÃO | 10 |
| MÉTODOS..... | 12 |
| RESULTADOS | 13 |
| Epidemiologia | 13 |
| Fisiopatologia | 15 |
| Clínica | 22 |
| Definição, Diagnóstico e Fatores de Risco | 26 |
| Prevenção | 33 |
| Tratamento Farmacológico | 41 |
| CONCLUSÃO..... | 59 |
| AGRADECIMENTOS | 60 |
| BIBLIOGRAFIA | 61 |
| ANEXOS | 66 |

RESUMO

A osteoporose é uma doença do esqueleto sistémica que resulta de um desequilíbrio no processo de remodelação óssea. De etiologia poligenética, trata-se de uma patologia ambientalmente modificável, que precipita em fraturas de fragilidade a nível vertebral, colo do fémur e rádio.

Em resultado do aumento da esperança média de vida, também a incidência de patologias características do doente idoso aumentou consideravelmente, como é o caso da osteoporose.

Os métodos atualmente disponíveis, excetuando os marcadores de remodelação óssea, não permitem a avaliação de outras propriedades do esqueleto como a qualidade do tecido ósseo, fundamental na determinação da resistência. A determinação da densidade mineral óssea (DMO) continua a ser o principal meio de diagnóstico e monitorização do tratamento osteoporótico por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA).

A osteoporose, manifesta-se geralmente em consequência de fraturas sendo a DMO diminuída um fator de risco a ter em consideração, mas não é o único.

Embora o tratamento da osteoporose tipicamente envolva a utilização de agentes farmacológicos, está bem estabelecido que as intervenções no estilo de vida, tais como a atividade física e nutrição adequada desempenham um papel essencial na saúde global do indivíduo.

A patogénese da osteoporose é complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e sistemas complexos de sinalização e regulação hormonal.

A identificação dos doentes em risco, procurando fazer um diagnóstico atempado, assim como a implementação de medidas preventivas e o início da terapêutica nos doentes selecionados podem ajudar a minimizar consideravelmente o risco de fratura inerente a esta patologia.

Palavras-chave: Osteoporose, Envelhecimento, Patogénese, Diagnóstico, Prevenção, Tratamento

ABSTRACT

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder which results from an imbalance in bone remodeling. It's a polygenetic, environmentally modifiable disease, which precipitates into fragility fractures of vertebrae, hip and radius.

The worldwide burden of disease is huge and steadily increasing while the average life expectancy is also on the rise.

Although the idea of "bone quality" is conceptually useful, except for bone turnover markers, methods are not currently available for the clinical assessment of other properties of bone that determine bone strength. Thus, for now and the near future, measurement of bone density, testing with dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), remains the primary technique for the diagnosis of osteoporosis and for monitoring treatment.

Osteoporosis only causes symptoms or impact on the patient when there is a fracture. Low bone density is one of the main risk factors for fracture, but not the only one.

Although osteoporosis treatment typically involves the use of pharmacologic agents, it is well-known that lifestyle interventions such as physical activity and adequate nutrition both play a key role in bone health.

The pathogenesis of osteoporosis is complicated and multifaceted, involving genetics and complex systems of hormonal signaling and regulation.

Therefore, identifying patients at risk, making a timely diagnosis, implementing prevention measures and initiating pharmacologic therapy for appropriate patients can all help to minimize fracture risk.

Key words: Osteoporosis, Elderly, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, Treatment

ABREVIATURAS

AVC- Acidente Vascular Cerebral

DEXA- Absorciometria Radiológica de Dupla Energia

DGS- Direção Geral de Saúde

DMO- Densidade Mineral Óssea

ER α e **ER β** - Recetores Estrogénicos Alfa e Beta

FDA- *Food and Drug Administration*

FRAX- *Fracture Risk Assessment Tool*

γ -GT- Gamaglutamiltranspeptidase

HDL- Lipoproteína de Alta Densidade

LDL- Lipoproteínas de Baixa Densidade

ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva

NOF - *National Osteoporosis Foundation*

OMS- Organização Mundial de Saúde

OPG- Osteoprotegerina

PTH- Paratormona ou Hormona Paratiróide

PTH [1-34]- Hormona Paratiróide Recombinante Humana

RANK- Recetor de Ativação do Fator Nuclear Kappa B

RANKL- Ligando para o Recetor de Ativação do Fator Nuclear Kappa B

SERMs- Moduladores Seletivos da Recaptação de Estrogénio

SHBG- Globulina Fixadora das Hormonas Sexuais

25 (OH) D- 25-Hidroxicolecalciferol

INTRODUÇÃO

A Osteoporose é uma doença crónica e sistémica caracterizada pela redução da densidade óssea, deterioração da microarquitetura estrutural e aumento da fragilidade do esqueleto com ocorrência de fraturas após traumatismo menor.^{1 2}

O tecido ósseo encontra-se em constante formação e reabsorção, num processo dinâmico cujo desequilíbrio leva ao surgimento de doenças metabólicas como é o caso da osteoporose.³ De facto, com o envelhecimento ocorre um aumento da reabsorção óssea que está associada, muito provavelmente, a uma disfunção ao nível da atividade osteoblástica.⁴

Dentro dos diversos fatores de risco já conhecidos que causam osteoporose, os níveis séricos de estrogénio e o envelhecimento são dois dos mais importantes.⁵

Segundo vários estudos populacionais, cerca de 1/3 das mulheres em Portugal, com idades compreendidas entre os 55 e 64 anos, têm osteoporose, sendo que o risco de fratura a partir dos 50 anos de idade é de cerca de 50%. Trata-se, portanto, de uma patologia associada a significativa morbilidade e mortalidade, e, conseqüentemente, com grande impacto na qualidade de vida.^{6 7}

A prevenção de fraturas constitui o objetivo primordial da terapêutica da osteoporose. O tratamento não farmacológico envolve uma dieta saudável, prevenção de quedas e a manutenção de níveis razoáveis de atividade física com correção de doenças ou terapêuticas que possam induzir a osteoporose, entre outras medidas.^{7 8} Por sua vez, o tratamento farmacológico inclui suplementação com cálcio e vitamina D, e agentes farmacológicos que inibem a atividade osteoclástica, como é o caso dos Bifosfonatos.⁸

A densitometria óssea é um exame obrigatório quando se suspeita de osteoporose, sendo a absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) o método mais validado e comumente usado na determinação da densidade mineral óssea (DMO).⁵

Atualmente, são adotados os critérios de diagnóstico da Organização Mundial de Saúde (OMS) representativos da relação existente entre a DMO e o risco de fratura, com a duplicação do risco de fratura por cada diminuição de um desvio-padrão relativamente a um valor padrão medido por DEXA.⁸ De acordo com esta classificação, osteoporose significa DMO, medida por DEXA do colo do fémur, correspondente a um índice $T \leq -2,5$, sendo o índice T a diferença em desvios-padrão existente entre o valor medido no doente e a média dos adultos jovens saudáveis do mesmo sexo e raça, isto é, o pico de massa óssea correspondente.⁹

Tendo em conta o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento da população, esta patologia é de elevado interesse público, particularmente nesta faixa etária, devido à sua elevada incidência e prevalência.

Com este trabalho procuro fazer uma revisão atualizada a respeito desta patologia nomeadamente sobre a sua importância, fisiopatologia, clínica, fatores de risco, tratamento atualmente disponível, assim como formas de prevenção desta doença.

Reconheço que é de vital importância que todos os profissionais de saúde estejam preparados cientificamente para esta patologia, não somente para minimizar os efeitos deletérios causados pela osteoporose, mas também para atuar na sua prevenção.

MÉTODOS

No dia 19 de março de 2015, foi realizada pesquisa bibliográfica através dos artigos indexados na MEDLINE a partir das seguintes palavras-chave em combinação “osteoporosis”, “elderly”, “pathophysiology”, “risk factors” e “treatment”. A pesquisa foi limitada a artigos de língua inglesa e portuguesa, publicados desde 2006 até 2015, inclusive.

Paralelamente foram revistas as circulares normativas disponíveis no *website* da DGS relativas ao tema osteoporose e incluídas publicações no formato de livro na área da Reumatologia. Foram analisadas as recomendações mais recentes sobre osteoporose disponíveis nos *websites* do *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG), *National Osteoporosis Foundation* (NOF) e Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR).

O idioma e o ano de publicação foram os únicos critérios de inclusão/exclusão estabelecidos para a pesquisa de artigos. Com esta pesquisa obtiveram-se 70 artigos.

RESULTADOS

Epidemiologia

A melhoria na qualidade dos cuidados de saúde e estilo de vida das populações levou a um considerável aumento da esperança de vida das sociedades modernas no último século.¹⁰ Acontece, porém, que em resultado deste aumento, também a incidência de patologias características do doente idoso, aumentou consideravelmente, como é o caso da osteoporose.¹¹

De facto, a osteoporose é a patologia metabólica mais frequente, sendo a estimativa global de 200 milhões de pessoas afetadas. Corresponde à 3ª maior causa de morte no ser humano.^{12 13}

Anualmente, em todo o mundo, ocorrem cerca de 1,6 milhões de fraturas, prevendo-se que esse valor aumente para os 4,7 milhões, em 2050.¹⁴

De acordo com vários estudos populacionais, cerca de 1/3 das mulheres portuguesas, com idades compreendidas entre os 55 e os 64 anos, têm osteoporose, sendo de cerca de 50% o risco de fratura a partir dos 50 anos de idade.⁶ Anualmente, em Portugal, regista-se aproximadamente 9500 fraturas da anca, sendo que 10-20% destes doentes morrem, no ano posterior à ocorrência da fratura, e 50% ficam funcionalmente incapacitados. Estima-se também que, na Europa, o custo anual com as fraturas de fragilidade, ronda os 30 biliões de euros.⁴

Apesar de não se tratar de uma patologia de género, verifica-se uma incidência 2-3 vezes superior no sexo feminino. Estudos revelam que, depois dos 50 anos, cerca de uma em cada duas mulheres e um em cada cinco homens poderão vir a desenvolver uma fratura de fragilidade durante as suas vidas.¹¹

A mortalidade associada às fraturas osteoporóticas varia entre os 15 e os 30%, numa percentagem semelhante ao cancro da mama e ao AVC.¹⁰

Nos adultos em risco de fratura, o tratamento osteoporótico reduz a sua ocorrência em aproximadamente 70%.¹⁵

A osteoporose foi já designada como a “epidemia silenciosa”, e só uma ação preventiva adequada junto da população em risco, conjugada com o empenho dos profissionais de saúde, permitirá minorar este flagelo.⁸

Fisiopatologia

O tecido ósseo é uma forma especializada de tecido conjuntivo formado por uma fase mineral, constituída por cristais de fosfato de cálcio, sob a forma de hidroxiapatite, que assenta numa organizada matriz colagénica tipo I.^{13 16}

Estruturalmente, o tecido ósseo pode ser classificado como esponjoso ou trabecular e como cortical ou compacto. O tecido ósseo cortical, com funções de suporte e proteção, está localizado externamente em relação ao tecido ósseo esponjoso, que constitui o eixo da função metabólica.^{13 17}

A resistência óssea depende quer da DMO, quer da qualidade do tecido ósseo, estando esta última relacionada com um conjunto de fatores que determinam a resistência à fratura, bem como a sua microarquitetura estrutural.¹⁸

As células do tecido ósseo podem ser agrupadas em duas séries diferentes: células da linha osteoblástica, responsáveis pelo processo de formação e mineralização da matriz óssea, e células da linha osteoclástica, relacionadas com a sua reabsorção.¹⁹ O processo de diferenciação das células da linha osteoclástica é controlado pelas células da linha osteoblástica, através de um eixo de regulação comum, vulgarmente conhecido por RANKL/RANK/OPG.¹⁷

As células da linha osteoblástica têm origem nas células mesenquimatosas indiferenciadas e pluripotenciais e integram quatro subpopulações principais: os pré-osteoblastos, os osteoblastos maduros, as células de revestimento ósseo e os osteócitos.¹⁹

Os osteoblastos, localizados à superfície da matriz óssea, são os responsáveis pela formação de osso através da secreção de fibras colagénicas tipo I e restantes proteínas da matriz não colagénicas e promovem também a deposição de cristais de hidroxiapatite.⁴

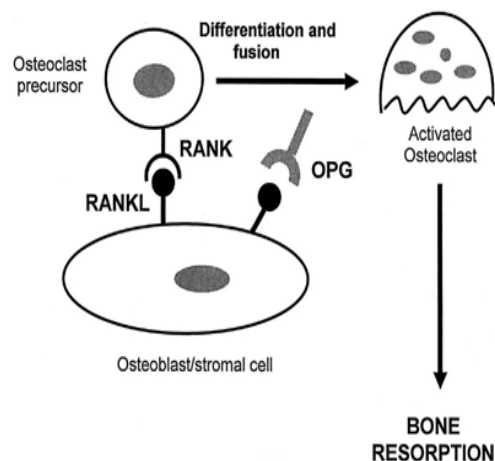
Por outro lado, os osteoclastos destroem o tecido ósseo através da secreção de ácido e enzimas que reabsorvem as fibras colagénicas mineralizadas.²⁰

Ambas as células são fundamentais na manutenção de reservas corporais adequadas de cálcio, magnésio e fósforo necessárias para a homeostasia corporal.¹⁴

Os osteócitos, que resultam da maturação osteoblástica, secretam fatores de crescimento que regulam a atividade osteoblástica e osteoclástica e conseqüentemente a formação de osso.¹³ Constituem 90-95% das células do tecido ósseo no adulto e têm um papel importante como mecanoreceptores.^{15 20}

Os osteoblastos secretam um indutor major da osteoclastogénese: o ligando para o recetor de ativação do fator nuclear kappa B (**RANKL**), que se liga ao recetor de ativação do fator nuclear kappa B (**RANK**) na superfície dos pré-osteoclastos induzindo a diferenciação, proliferação e sobrevivência osteoclástica. Em contrapartida, os osteoblastos produzem também osteoprotegerina (**OPG**), com alta afinidade para o **RANKL**, impedindo ou bloqueando a ligação do **RANKL** ao seu recetor **RANK**. Por este mecanismo, a **OPG** regula a população funcional dos osteoclastos, atuando localmente como um “travão” à osteoclastogénese, reduzindo, deste modo, a reabsorção óssea.^{4 17 19} (Figura 1)

Figura 1- Eixo de regulação RANKL/RANK/OPG



Fonte:
http://www.medscape.com/viewarticle/479893_2

Assim, a ativação da osteoclastogénese e o aumento do **RANKL** constituem dois fatores essenciais no processo de remodelação óssea.³

Os osteoblastos produzem também osteocalcina, fator essencial no processo de mineralização, sendo a sua síntese estimulada pela 1,25 dihidroxicolcalciferol. No interior dos osteoblastos, a osteocalcina sofre carboxilação, processo dependente da vitamina K. A osteocalcina carboxilada tem alta afinidade com a hidroxiapatite e outros iões minerais, sendo fundamental na distribuição de cálcio pelo tecido ósseo.⁴

Particularmente durante o envelhecimento, a deficiência de vitamina D e de cálcio podem levar a um hiperparatiroidismo secundário e perda de massa óssea.¹⁸ A paratormona (PTH), produzida na glândula paratiróide, tem como função prevenir a hipocalcemia. A PTH é segregada quando se verifica o decréscimo da concentração de cálcio no sangue, promovendo indiretamente a reabsorção óssea.²¹ A PTH regula a homeostasia do cálcio e o mecanismo da remodelação óssea, estimula indiretamente os osteoclastos, uma vez que estes não apresentam recetores para PTH e liga-se aos recetores presentes na superfície dos osteoblastos, para estimular a expressão de RANKL e inibir a produção de OPG. Deste modo, favorece a interação de RANKL-RANK estimulando a reabsorção óssea.¹⁸

A via de sinalização Wnt é uma importante via no processo de formação de tecido ósseo. Estudos recentes demonstraram que a esclerostina, produzida pelos osteócitos e tecido ósseo¹⁵, e a proteína dickkopf (DKK1) produzida pelo osso, inibem a sua ação. A PTH e os seus análogos também interferem com esta via através do bloqueio da esclerostina, estimulando assim a formação óssea.³

A remodelação óssea é um processo altamente organizado e sequencial no qual uma área do tecido ósseo é eliminada e substituída por outra, com pouca ou nenhuma alteração da massa óssea.³ É um mecanismo que previne a acumulação de microdanos (devido à

fadiga e choques) e mantém a homeostasia mineral (sobretudo de cálcio e de fosfato) minimizando a possibilidade de fraturas. Consiste em 4 fases:²²

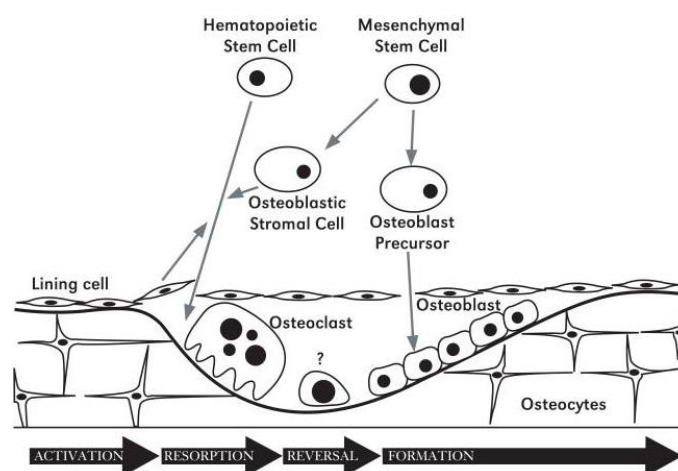
- **Fase de ativação** na qual os osteoclastos são recrutados para a superfície óssea (o início desta fase parece ser da responsabilidade de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos osteócitos em “sofrimento” ou em apoptose, localizados na área que irá ser sujeita a remodelação);¹⁷

- **Fase de reabsorção** na qual os osteoclastos promovem a formação de um microambiente ácido entre a célula e a superfície do osso levando à dissolução ou reabsorção do conteúdo mineral;

- **Fase de reversão**, termina a reabsorção óssea, os osteoclastos sofrem apoptose e os osteoblastos são recrutados para a superfície do osso;

- **Fase de formação**, corresponde à fase de mineralização na qual os osteoblastos depositam colagénio.^{13 23} (Figura 2)

Figura 2- Processo de remodelação do tecido ósseo

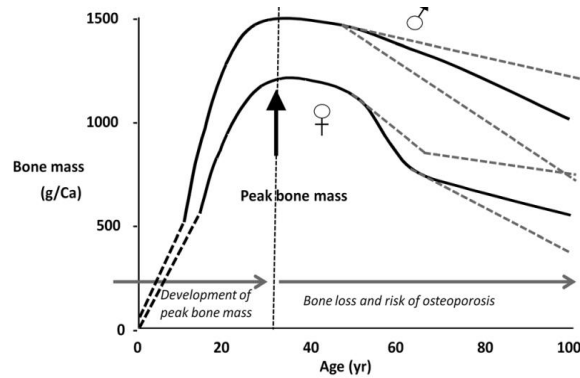


Fonte: Riggs et al. 1998

A remodelação óssea representa a mais notável resposta do tecido ósseo, tendo atrás de si uma complexa maquinaria celular, que, por sua vez, está sujeita à ação de numerosos fatores de regulação.¹⁷

A massa óssea aumenta progressivamente durante a infância e adolescência e atinge o seu máximo, pico de massa óssea, na idade adulta durante a terceira década de vida.⁷ (Figura 3)

Figura 3- Evolução da DMO ao longo da vida



Fonte²⁴

Vários estudos sugerem que a aquisição do pico de massa óssea é um forte preditor do risco de patologia osteoporótica sendo a sua contribuição tão ou mais importante comparativamente com a perda de DMO subsequente.²⁴

A enorme variabilidade observada no pico de massa óssea está relacionada, principalmente, com fatores genéticos, em 70-80% dos casos, mas também com parâmetros antropométricos, como peso e altura, hábitos dietéticos, influências hormonais diversas, atividade física, uso de medicamentos e patologias como a osteogénese imperfeita.¹⁸

A DMO mantém-se constante até à menopausa na mulher e cerca dos 50 anos no homem. Na mulher, a menopausa e consequente défice estrogénico cursam com um decréscimo acelerado da densidade na ordem dos 2-3 % por ano que dura aproximadamente 10 anos.⁸ Posteriormente, estabiliza em taxas anuais semelhantes à do homem (0,5- 1% por ano). A densidade mineral óssea resulta assim da diferença entre o pico de massa óssea e a perda observada ao longo dos anos.⁸

A osteoporose ou osteopenia pode ser simplesmente explicada por uma deficiente aquisição de massa óssea durante os primeiros anos de vida, devendo ser implementadas medidas preventivas no sentido de maximizar o pico de massa óssea nos jovens. Por outro lado, devem ser também estabelecidas medidas adequadas que diminuam a perda de massa óssea no adulto.^{18 22}

O papel do défice estrogénico no desenvolvimento da osteoporose pós-menopáusicas foi pela primeira vez descrito pelo endocrinologista Fuller Albright, em 1941.⁷ A deficiência estrogénica aumenta a formação e diferenciação dos osteoclastos pelo aumento do RANKL e diminuição da osteoprotegerina.^{7 21} Estudos sugerem uma aceleração do *turnover* ósseo nos 3-5 anos anteriores ao último ciclo menstrual que volta a diminuir 3-5 anos após este período.²²

Por outro lado, no homem, com o envelhecimento, ocorre uma diminuição menos acentuada do valor sérico de testosterona, particularmente depois dos 80 anos, levando à perda de massa óssea que resulta na diminuição da DMO.¹⁸

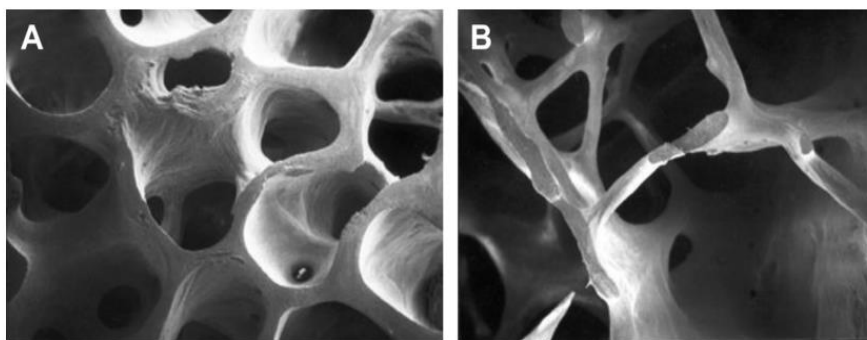
Como anteriormente referido, a remodelação óssea normal envolve um equilíbrio entre os processos de reabsorção e formação do tecido ósseo.²⁵ Nas mulheres pós-menopáusicas, o *turnover* ósseo aumenta drasticamente e permanece elevado com a cessação da função ovárica.¹⁵ A contínua perda de massa óssea deve-se por um lado a uma diminuição do tempo de sobrevivência dos osteoblastos e por outro ao aumento do tempo de vida dos osteoclastos.^{14 15 25}

Apesar da contribuição de outros fatores como a genética ou a nutrição, no surgimento da osteoporose associada ao envelhecimento, o fator determinante para o aparecimento desta patologia é a deficiência estrogénica.^{3 7} A perda da sua ação sobre os

recetores ao nível do osso, leva a um aumento significativo no processo de reabsorção combinado com uma redução na formação de tecido ósseo.²⁶

Em conjugação com a perda de massa óssea verificada durante o envelhecimento, ocorrem também mudanças ao nível da qualidade do osso com disrupção da microarquitetura do tecido ósseo esponjoso (trabecular). (Figura 4) Encontram-se em estudo novas técnicas de monitorização específicas para a deteção destas alterações estruturais, no entanto, ainda não se encontram disponíveis para aplicação clínica.²²

Figura 4- Micrografia de tecido ósseo normal e osteoporótico. (A) Osso Normal (B) Osso Osteoporótico



Fonte²⁰

Clínica

A osteoporose é uma doença crónica do esqueleto, que se caracteriza pela diminuição da massa óssea e declínio na sua resistência, resultando numa deterioração microestrutural e propensão a fraturas.²⁷

Trata-se de uma doença maioritariamente assintomática.²⁸ Os doentes recorrem ao médico geralmente na decorrência de fraturas de fragilidade, que são, muitas vezes, as primeiras manifestações desta patologia.^{11 28} Uma fratura de fragilidade é causada por uma queda de altura inferior à estatura ou por baixo impacto.²²

As fraturas mais frequentemente associadas à osteoporose são as do fémur proximal (anca), do antebraço e pulso.⁴ As da anca e do fémur proximal têm, geralmente, manifestação clínica, conduzindo muitas vezes a dor violenta e incapacidade funcional.⁸ Importante referir também, que das fraturas osteoporóticas, as da anca são as mais graves, estão associadas a marcada mortalidade, cerca de 20% no primeiro ano após a ocorrência da fratura.^{8 18}

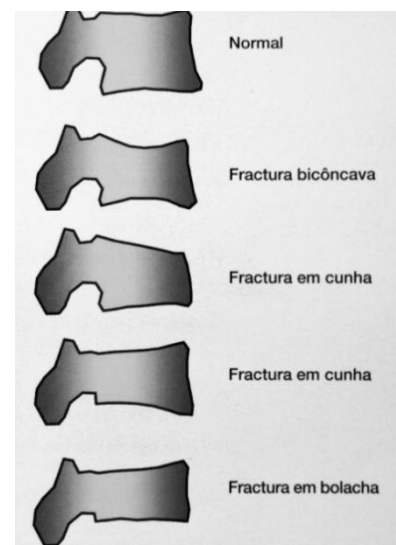
As fraturas vertebrais ocorrem maioritariamente após trauma mínimo, ou mesmo na sua ausência, e apenas 1/3 são reconhecidas clinicamente. Noutros doentes, podem desencadear dor súbita incapacitante, por vezes com compressão radicular.⁸ (Tabela 1)

O valor preditivo para a recorrência futura de fraturas é superior quando existem antecedentes de fratura vertebral comparativamente com uma DMO diminuída.²⁰

As fraturas vertebrais estão associadas não só a uma diminuição da resistência óssea, como também à deterioração da microarquitetura do osso.⁸ São fraturas com encravamento dos topos ósseos e consequente deformação bicôncava, em cunha ou em bolacha.^{8 11} (Figura 5)

A ocorrência de múltiplas fraturas torácicas pode levar ao surgimento de doença pulmonar restritiva, dor torácica crescente e cifose.²¹ Outras sequelas associadas incluem obstipação, distensão e dor abdominal, redução do apetite e perda de peso. A dor, as limitações físicas e subseqüentes alterações no estilo de vida dos doentes podem causar danos psicológicos como a depressão, ansiedade, medo, fúria, com prejuízo das relações com familiares e amigos.²¹

Figura 5- Fraturas da coluna vertebral



Fonte ⁸

Tabela 1- Fraturas da anca e vertebrais. Principais sintomas e complicações.

| | Sintomas | Complicações |
|---|--|--|
| Fratura da anca | -Dor inguinal -Encurtamento no comprimento dos membros inferiores -Rotação anormal do quadril -Incapacidade de suportar o peso corporal | -Dor crónica -Discrepância no comprimento dos membros inferiores -Mobilidade diminuída -Aumento do nível de exigência de cuidados -Mortalidade aumentada |
| Fratura vertebral por compressão | -Muitas vezes assintomática -Dor aguda nas costas após queda / espirro / tosse forte -Sensibilidade à palpação da região afetada -Diminuição na mobilidade vertebral -Défices neurológicos | -Dor crónica -Deformidade vertebral: cifose torácica ou lordose lombar -Trombose venosa profunda |

Fonte ^{22 29}

A dor associada às fraturas osteoporóticas e a limitação funcional são dois fatores que apresentam muitas vezes consequências sociais sérias, podendo culminar com o isolamento, principalmente no caso da população mais envelhecida.

Existem 3 estádios relativamente ao comprometimento psicossocial associado à osteoporose: ²⁹

- Primário: Diminuição na capacidade para cumprir papéis sociais e envolvimento social reduzido nas atividades de vida diárias;

- Secundário: Baixa auto estima e envolvimento social fora do ambiente familiar diminuído, o que leva à solidão, isolamento podendo culminar em depressão;

- Terciário: No geral, a qualidade de vida encontra-se bastante reduzida pela ausência de interações sociais e pela existência de depressão.²⁹

Na osteoporose, a dor crónica leva a uma diminuição marcante na qualidade de vida. Não existe evidência sólida de que a osteoporose seja uma causa direta de depressão. No entanto, tem-se verificado em alguns estudos que esta patologia poderá aumentar a propensão para estados depressivos, uma vez que tem um impacto determinante na esfera psíquica destes doentes.²⁷

Com frequência, principalmente com o envelhecimento, a osteoporose coexiste com outras doenças, resultando em interações de comorbilidades. Uma das razões que justifica a coexistência de outras patologias com a osteoporose, prende-se com o fato de que o tecido ósseo é metabolicamente muito ativo e responde a prostaglandinas, citocinas, óxido nítrico e hormonas que estão frequentemente alteradas noutras condições ou pelo uso de medicação. ³⁰ Uma vez que a osteoporose tem potencial para alterar ou ser alterada

por outras condições relacionadas com a idade, médicos e doentes devem estar alerta no sentido de intervir com as medidas preventivas necessárias.³⁰

Definição, Diagnóstico e Fatores de Risco

A Organização Mundial de Saúde criou uma definição operacional de osteoporose, com base na medição de massa óssea através da absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) no colo do fémur.³¹ O valor obtido é depois comparado automaticamente com curvas de normalidade estabelecidas para a população geral.⁸

Este parâmetro é apresentado de 3 formas nos exames comuns:

- **Valor absoluto** (densidade de cálcio expressa em g/cm²) - representa uma quantidade mineral por unidade de superfície;
- **Índice T**-representa a diferença, em desvios-padrão, que existe entre o valor medido no doente e a média dos adultos jovens saudáveis, que atingiram o pico de massa óssea, do mesmo sexo;
- **Índice Z**- representa a diferença, em desvios-padrão, entre o valor medido no doente e a média dos adultos do mesmo sexo e grupo etário do paciente.¹³

Na avaliação da DMO por absorciometria, o risco de fratura duplica com a diminuição de cada unidade do desvio padrão.⁴

Segundo a classificação determinada pela OMS, **osteoporose** corresponde a um índice T menor ou igual a - 2,5 sendo que **osteoporose severa** é aquela em que, para o mesmo índice T, há uma ou mais fraturas osteoporóticas associadas. Um índice T entre - 1 e -2,5 traduz a **osteopenia** ou baixa massa óssea. O valor **normal** é aquele relativo ao índice T igual ou superior a -1.²⁹ (Tabela 2)

Estes critérios, devem ser entendidos como uma definição operacional de risco e não de doença propriamente dita, tendo como objetivo principal a identificação dos doentes em risco de fratura.⁹

Tabela 2- Classificação WHO no diagnóstico de osteoporose

| Categoria | Índice T |
|---------------------------|--|
| Normal | ≥ -1 |
| Osteopenia | Entre -1 e -2,5 |
| Osteoporose | $\leq -2,5$ |
| Osteoporose severa | $\leq -2,5$ na presença de uma ou mais fraturas menor |

Fonte ²⁹

Esta classificação não deve ser aplicada em homens com idade inferior a 50 anos, em crianças ou em mulheres pré menopáusicas, sendo que para este grupo a Sociedade Internacional para Densitometria Clínica recomenda o uso do índice Z.^{4 32 33}

Um índice Z menor ou igual a -2,0 reflete uma DMO diminuída, sendo normal quando superior a este valor.³⁴ Quanto mais baixo for o índice Z, maior é a probabilidade de que existam outros fatores a contribuir para a perda de massa óssea.⁸

O diagnóstico da Osteoporose baseia-se, então, na determinação da DMO ao nível da anca, antebraço e na região vertebral, por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA), podendo também fazer-se clinicamente, na presença de uma fratura de fragilidade ou na descoberta acidental de uma fratura vertebral (assintomática) por compressão.^{20 22 23 35}

A determinação da DMO por DEXA é um método disponível, simples, rápido, não invasivo, de fácil execução e com reduzida exposição a radiação.¹³

Há evidência, no entanto que a DMO é um preditor fraco na ocorrência de fraturas de fragilidade.⁴ Esta limitação, está relacionada com o facto da resistência óssea ser afetada não só pela densidade, mas também pela qualidade do osso, que por seu lado é

influenciada pelo *turnover* ósseo, mineralização, microarquitatura, geometria e acumulação de lesões.^{4 21} Um comportamento dietético inadequado pode comprometer a qualidade do tecido ósseo, pelo insuficiente aporte de nutrientes como o cálcio e a vitamina D.³⁶

Independentemente do valor de DMO, o risco de fratura será sempre superior na população idosa em comparação com a jovem.²²

Na investigação de uma osteoporose, os testes a realizar vão então depender da severidade de apresentação da doença, da idade do doente e da presença ou ausência de fraturas.³¹

O estudo do doente, que inclui uma história clínica completa, exame físico e exames laboratoriais, tem como objetivo:

- Avaliar causas e fatores que estejam a contribuir para a diminuição da DMO;
- Excluir doenças que mimetizem a osteoporose (osteomalacia, mieloma);
- Prever o risco de ocorrência de fraturas no futuro;
- Selecionar o tratamento mais adequado para cada situação.^{20 37}

As fraturas são uma complicação frequente da osteoporose e tornam-se mais prováveis para valores baixos de DMO.³⁸ Contudo, diversos fatores de risco deverão ser atendidos aquando da avaliação do risco de fratura.³³

Existe controvérsia relativamente ao efeito da obesidade no tecido ósseo. Dados epidemiológicos revelam que a obesidade está associada a um aumento da DMO e que, portanto, o aumento do peso corporal protege contra o desenvolvimento de osteoporose.³¹ No entanto, tem-se verificado, em estudos mais recentes, que a obesidade pós-

menopáusica constitui um fator de risco para fratura, principalmente em determinadas localizações como a tibia e o tornozelo.⁴

A Organização Mundial de Saúde desenvolveu uma ferramenta denominada FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) que integra fatores clínicos de risco na determinação absoluta do risco de fratura nos próximos 10 anos sendo mais eficaz quando em conjugação com a DMO do que na sua ausência.^{22 34} A utilização das potencialidades desta ferramenta ainda não é totalmente possível em Portugal, a sua validação esta a decorrer sob a égide da DGS.³¹ Considera-se que um indivíduo é de alto risco, quando a probabilidade de ocorrência de fratura é igual ou superior à de uma mulher com história de fratura prévia.³⁹ Apesar de alta especificidade no cálculo do risco de fratura, este algoritmo carece de sensibilidade. De facto, existem algumas doenças que têm vindo a ser estudadas como causa secundária de osteoporose, que não contribuem para a determinação do FRAX nomeadamente a doença renal crónica e o hiperparatiroidismo.⁴

Durante anos ficou bem estabelecido que a medição da DMO é importante na avaliação do risco de fratura, mas não deve ser o único critério a ter em consideração. As fraturas são o resultado de vários fatores de risco que devem ser analisados.¹⁸ (Tabela 3)

Tabela 3 - Fatores de risco clínicos para a avaliação da probabilidade de fratura (incluídos no FRAX)

| | |
|---|---|
| Idade | ≥65 anos |
| Sexo | Feminino |
| DMO do colo femoral | Baixa |
| Índice de Massa Corporal Baixo | <19 Kg/m ² |
| Fratura de Fragilidade Prévia | Depois dos 40 anos |
| Historia Parental de Fratura do Fémur Proximal | Pai ou Mãe |
| Consumo regular de bebidas alcoólicas | >3 unidades/dia |
| Tabagismo | Atual |
| Consumo de glucocorticóides orais | ≥5 mg/d de prednisona por mais de 3 meses |
| Artrite reumatóide | |
| Causas secundárias de Osteoporose | Diabetes tipo 1, Osteogénese imperfeita, Hipertiroidismo não tratado, Hipogonadismo ou Menopausa precoce (<40 anos), Má nutrição crónica ou Má absorção, Doença Hepática Crónica, Transplantação de órgãos e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica |

Fonte ³¹

A decisão na realização de uma densitometria depende do perfil individual de risco do doente.¹⁸

Segundo a *National Osteoporosis Foundation (NOF)* devemos considerar a determinação da DMO nos seguintes doentes:³³

- Mulheres e Homens com mais de 65 e 70 anos respetivamente, independentemente dos fatores de risco;
- Mulheres pós-menopáusicas e homens com idades compreendidas entre os 50-69 anos com fatores de risco para fraturas;
- Com fraturas antes dos 50 anos;
- Com determinadas condições (p. ex. artrite reumatóide) ou que estejam a tomar medicação (como glucocorticóides) associada a perda da DMO.

Indicações para realização de exame de imagem à coluna vertebral

As fraturas vertebrais são consistentes com o diagnóstico de osteoporose e são uma indicação para iniciar o tratamento farmacológico.²²

Uma vez que as fraturas vertebrais são muito prevalentes nos doentes idosos e na sua maioria assintomáticas, os testes de imagem são recomendados nas seguintes situações:

- Mulheres e homens com mais de 70 e 80 anos, respetivamente, quando o índice T da coluna vertebral e colo femoral é ≤ -1 ;
- Mulheres com idades compreendidas entre os 65 e os 69 anos e homens com idades compreendidas entre os 70 e os 79 anos, quando o índice T $\leq -1,5$;
- Mulheres pós-menopáusicas e homens com mais de 50 anos com os seguintes fatores de risco:
 - Fratura de baixo impacto
 - História de perda de altura (4cm ou mais) *
 - Perspetiva de perda de altura de 2cm ou mais **
 - Tratamento com glucocorticóides

*Altura atual comparada com a altura máxima durante a vida adulta

**Perda de altura acumulada medida durante o período de avaliação médica

Existem diferentes formas de osteoporose. A mais comum, a **primária**, não tem uma causa específica, está associada ao envelhecimento e/ou à perda da função gonadal (défice estrogénico).²⁹

A osteoporose **secundária** pode ser definida pela diminuição da DMO ou por um risco aumentado de fratura causado por qualquer fator para além da idade e do estado pós-menopáusico. Pode incluir desordens endócrinas ou metabólicas (hipercortisolismo,

hiperparatiroidismo, hipertiroidismo...), má absorção intestinal, distúrbios linfoproliferativos, artrite reumatóide, insuficiência renal, collagenopatias ou pode ser causada pela toma de determinadas drogas.⁴⁰

A osteoporose **idiopática**, caracteriza-se por uma diminuição na DMO com ocorrência de fraturas em adultos jovens sem causa aparente.⁴¹

Cerca de 30 % das causas de osteoporose na mulher pós-menopáusia são causas secundárias.³²

Tendo em conta a alta prevalência de osteoporose de causa secundária, mesmo em mulheres pós-menopáusicas aparentemente saudáveis, devem ser solicitados outros exames para descartar outras possíveis causas subjacentes.²² (Tabela 4)

Tabela 4- Exclusão de causas secundárias de osteoporose

Teste

Soro

- Hemograma com leucograma
- Cálcio, fósforo, magnésio
- Fosfatase Alcalina e γ -GT
- Velocidade de sedimentação
- Testosterona total e LH séricas
- TSH +/- T4 livre
- 25 (OH) D
- PTH
- Marcadores de remodelação óssea (quando disponíveis)
- Proteinograma electroforético (em doentes seleccionados)

Urina 24 horas:

- Cálcio
- Creatinina

Fonte ⁸

Prevenção

A osteoporose, anteriormente considerada como uma entidade normal no processo de envelhecimento, é agora entendida como uma patologia que pode ser evitada e tratada atempadamente, prevenindo-se, desta forma, a ocorrência de fraturas.⁴²

A prevenção da osteoporose pode ser **primária**, quando atua numa fase precoce e impede que a perda de massa óssea ocorra, **secundária**, se o objetivo primordial é impedir o desenvolvimento de fraturas ou **terciária**, quando intervém em doentes com história prévia de ocorrência de fraturas e procura evitar o seu reaparecimento.⁴³

As estratégias de prevenção primária devem ser implementadas em idade jovem com medidas que maximizem o pico de massa óssea. Este é determinado geneticamente, mas também, em menor grau, por fatores associados ao estilo de vida e saúde da população. Os fatores nutricionais, o exercício físico, o abuso de drogas, o consumo de álcool ou de tabaco podem interferir com a aquisição do pico de massa óssea e devem por isso ser tomadas as precauções necessárias.⁷

A anorexia nervosa e atividade aeróbica intensa são algumas das causas responsáveis pelo atraso ou diminuição do pico de massa óssea em adultos jovens.²²

São várias as intervenções que reduzem o risco de fratura e que podem ser utilizadas como prevenção primária e secundária na osteoporose. Estas estratégias, incluem uma alimentação equilibrada com aporte de cálcio e vitamina D de acordo com as doses diárias recomendadas (não existe evidência científica que a administração isolada de cálcio em doentes com osteoporose tenha eficácia na prevenção de fraturas^{31 42}), terapêutica antireabsortiva, prática regular de exercício físico, evicção tabágica, moderação no consumo de álcool, entre outras.⁵

A prevenção de quedas é uma prioridade nos pacientes com osteoporose, uma vez ter sido demonstrado que as quedas estão mais intimamente associadas ao risco de fratura do que propriamente a DMO.³²

Cálcio e Vitamina D

O cálcio e a vitamina D são essenciais no processo de formação e crescimento do tecido ósseo, especialmente durante a infância e a adolescência. De facto, a combinação destes suplementos resulta numa redução significativa do risco de fratura.³³

A toma adequada de cálcio ao longo da vida é fundamental durante o crescimento do esqueleto e pode ser um fator limitante na obtenção do pico de massa óssea.³⁷

Um balanço negativo de cálcio sérico, com hiperparatiroidismo secundário compensatório, aumenta significativamente a reabsorção óssea.⁷

O esqueleto contém 99% das reservas de cálcio e estas são mobilizadas sempre que o cálcio sérico se encontra diminuído. Segundo a norma da Direção Geral de Saúde (DGS), estima-se que a necessidade diária da população adulta em cálcio elementar, seja de 1000 mg /dia até aos 50 anos e 1300 mg/dia depois dos 50 anos.³¹ (Tabela 5)

Estudos indicam que o consumo cálcico nos adultos é aproximadamente metade do recomendável.²² A suplementação está indicada nos casos em que não se consegue um consumo diário adequado através da dieta.⁴⁴

A toma de cálcio não foi associada a um aumento de risco cardiovascular quando em níveis normais, porém observou-se um aumento do risco quando essa toma diária excede 1400 mg.^{5 42}

Como efeitos secundários da suplementação com cálcio poderá ocorrer obstipação e outros efeitos gastrointestinais como náuseas e dispepsia, sendo importante abordá-los com o doente de forma a melhorar a adesão terapêutica.⁷

Existem vários sais de cálcio disponíveis no mercado, porém, o carbonato e o citrato de cálcio são os mais utilizados. O carbonato de cálcio é constituído por 40% deste elemento e na ausência de secreção gástrica, deve ser tomado juntamente com a refeição, para uma adequada absorção.⁷ O citrato de cálcio é composto apenas por 21% de cálcio, é consideravelmente mais caro do que o carbonato, no entanto a sua absorção não é dependente do ácido gástrico, está também menos associado com a ocorrência de efeitos adversos.^{7 22}

As principais ações do calcitriol, forma ativa da vitamina D, no contexto da homeostase óssea, incluem a regulação do metabolismo do cálcio aumentando a absorção intestinal, a reabsorção renal, e a mobilização cálcica do osso.^{10 45}

A maior fonte de vitamina D é a exposição solar. Existem, porém, vários fatores que contribuem para os baixos níveis desta vitamina no nosso organismo. Com o envelhecimento, existe uma diminuição da absorção intestinal de cálcio e de vitamina D, com conseqüente diminuição sérica destes.²² Devido ao envelhecimento do rim, a prevalência de insuficiência renal nos idosos também aumenta, o que leva a um decréscimo da ativação da vitamina D.^{42 46} A localização geográfica (pessoas do hemisfério norte têm naturalmente uma exposição à luz solar inferior), a pigmentação cutânea (indivíduos com pigmento cutâneo mais escuro processam a vitamina D mais lentamente), assim como a quantidade de pele exposta à luz e a utilização de protetor solar são fatores que determinam variações na absorção desta vitamina.¹⁴

A vitamina D é primariamente encontrada em alimentos como ovo (gema), atum, sardinha, salmão, óleo de fígado de bacalhau, cereais fortificados, leite, entre outros²².

Estima-se que cerca de 1.000 milhões de pessoas apresentem estados insuficientes em vitamina D. A realidade em Portugal é relativamente desconhecida, mas alguns estudos revelam níveis preocupantes de deficiência desta vitamina.⁴⁵

Níveis adequados de vitamina D estão relacionados com melhor saúde óssea, melhor saúde global e aumento da sobrevida, estando demonstrado que doses até 5000 UI/dia de vitamina D estão isentas de toxicidade.³¹ Existe no mercado suplementos de vitamina D disponíveis como ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3).^{22 31} De acordo com a Declaração Portuguesa da Vitamina D, a toma de suplementos de vitamina D3 em doses de 700-800 UI por dia é segura e eficaz na melhoria da saúde óssea e na redução do risco de fratura osteoporótica em idosos e mulheres pós-menopáusicas.⁴⁵(Tabela 5) A quantificação da vitamina D na circulação é possível através da determinação do seu metabolito 25-HO D, sendo o valor mínimo desejado de 30 ng/ml.

7 41

Os principais efeitos secundários associados à suplementação por vitamina D são a hipercalcémia e a hipercalciúria.⁴⁷

Tabela 5- Doses recomendadas de Cálcio e Vitamina D

| Fonte | Recomendação | População alvo |
|---|------------------------------------|---|
| <i>National Osteoporosis Foundation</i> ³³ | Cálcio: 1000 mg/dia 1200 mg/dia | Homens 50-70 anos Mulheres >51 anos Homens >71 anos |
| | Vit. D: 800-1000 UI/dia | Todos > 50 anos |

| | | |
|----------------------------|------------------------|----------|
| Norma da DGS ³¹ | Cálcio: 1000 mg/dia | ≤50 anos |
| | 1300 mg/dia | >50 anos |
| | Vit. D: 700-800 UI/dia | Todos |

Fonte ³³

Exercício Físico

O exercício é um estímulo muito importante no tratamento da osteoporose, estando bem estabelecido que a inatividade física promove a perda de massa óssea.⁴⁸

Exercícios moderados a intensos, executados a alta velocidade, durante intervalos de tempo curtos, na água ou no solo, duas a quatro vezes por semana, devem integrar o programa de prevenção e tratamento da osteoporose. Incluem-se neste grupo vários diferentes tipos de modalidades tais como: caminhar, correr, saltar, levantar pesos, nadar, exercícios com step, entre outros.¹² Não existem porém, *guidelines* específicas que determinem com exatidão o tipo, duração ou intensidade de atividade física mais apropriados.⁴⁹

Fazer caminhadas promove um aumento da DMO do colo femoral, no entanto, não tem efeito benéfico demonstrável a nível da coluna vertebral. Para esta região, recomenda-se um programa combinado de exercícios de resistência, aeróbicos e de impacto.¹²

Foi demonstrado o benefício da vibração mecânica sobre a microarquitetura óssea, com aumento da densidade e resistência do osso. Outras atividades, que visem aumentar a força muscular assim como melhorar a proprioção e o equilíbrio corporal, devem ser encorajadas nestes doentes uma vez que promovem uma melhoria da agilidade, postura,

equilíbrio e força. Programas de exercício aeróbio que não incluam treino de força e equilíbrio devem ser evitados pela associação com o aumento do risco de fratura.²³

Outras intervenções

O risco de quedas e fraturas subsequentes, que ocorre com maior incidência no doente idoso, não deve ser entendido como uma consequência inevitável do processo de envelhecimento.⁵⁰ (Tabela 6)

As intervenções para prevenção de quedas devem incluir uma avaliação da segurança no lar dos doentes de alto risco ou que apresentem dificuldade visuais, a suspensão de medicação psicoativa, aconselhamento na utilização de calçado apropriado entre outras.²² Recomenda-se ainda o uso de protetores da anca em doentes suscetíveis.²⁹

Tabela 6- Fatores de risco para quedas

| |
|--|
| <p>Fatores ambientais</p> <ul style="list-style-type: none">• Tapetes soltos• Escadas• Ambientes pouco iluminados• Superfícies escorregadias• Obstáculos no chão |
| <p>Fatores Neuromusculares</p> <ul style="list-style-type: none">• Falta de equilíbrio• Dificuldades visuais• Sensibilidade proprioceptiva reduzida• Diminuição na capacidade para transferir ou mobilizar objetos• Doenças neuromusculares, neurodegenerativas ou articulares como acidentes cerebrovasculares, doença de Parkinson entre outros |

Fatores Médicos

- Idade avançada
- Ansiedade/ Agitação
- Doenças cardíacas incluindo arritmia, ICC
- Desidratação/ Hipotensão Ortostática/ Insuficiência vascular
- Deficiência de vitamina D (25 (OH) D sérica <30 ng/ml)
- Medicação que cause sedação como os anticonvulsivos ou os psicotrópicos
- Demência / Incontinência urinária urgente/ Bexiga hiperativa

Fonte²⁰

Os doentes devem também ser aconselhados a deixar de fumar tendo sido demonstrado a diminuição da DMO em todos os locais do esqueleto nos doentes fumadores.³²

O consumo de bebidas alcoólicas em excesso (> 3 bebidas por dia, segundo o FRAX) é igualmente um fator de risco major para a ocorrência de fraturas e deve ser desencorajado. Os mecanismos são multifatoriais e incluem predisposição para quedas, deficiência de cálcio e doença hepática crónica.²²

Uma dieta equilibrada rica em vitamina D, cálcio, proteínas, vegetais e fruta é aconselhada.²³

Prevenção da Osteoporose induzida por glucocorticóides

Os glucocorticóides são utilizados no tratamento de uma extensa variedade de patologias: auto-imunes, neoplásicas e no transplante de órgãos. Aproximadamente 30-50% dos doentes sob terapêutica com glucocorticóides desenvolvem fraturas.⁵¹

Associam-se a perda acelerada de massa óssea e aumento do risco de fratura.⁴³ O osso esponjoso é o mais suscetível, sendo esta perda mais acelerada nos primeiros 6 meses de tratamento.⁵¹

Existem algumas regras a ter em conta no sentido de prevenir o surgimento de osteoporose induzida por corticóides, nomeadamente:

- Utilizar uma dose mínima indispensável do fármaco, dando preferência às vias tópica e inalatória;
- Deixar de fumar e limitar o consumo de álcool;
- Promover a prática de treino aeróbio ou treino de força;
- Ingerir as doses recomendadas de cálcio e vitamina D diárias;
- Efetuar terapêutica hormonal de substituição, se não existir contraindicações.

Se estas medidas não forem suficientes, poderá ser necessário recorrer a medidas farmacológicas de prevenção, utilizando por exemplo Bifosfonatos, fármacos usados como terapêutica de primeira linha no tratamento e prevenção da osteoporose.^{8 51}

Tratamento Farmacológico

A osteoporose não é apenas um importante fator de risco para a ocorrência de fraturas, como também é causa de incapacidade e dependência significativas.³² Apesar do ênfase dado pela comunidade médica a esta doença na última década, o tratamento osteoporótico é ainda oferecido a uma minoria da população. Em Portugal, apenas 4,5 a 14,4% dos doentes recebem tratamento osteoporótico.⁴

O tratamento da osteoporose exige primeiramente a exclusão de todos os fatores de risco modificáveis. Os doentes devem também ser avaliados para a determinação de causas secundárias de osteoporose.²²

Tendo em conta as *guidelines* da **NOF**, devem ser considerados para tratamento mulheres pós-menopáusicas e homens com idade superior a 50 anos que apresentem as seguintes condições:

- Fratura da anca ou vertebral (detetada clinicamente ou por exames de imagem);
- Índice T $\leq -2,5$ ao nível do colo femoral ou coluna vertebral;
- Diminuição da massa óssea (Índice T entre -1,0 e -2,5 no colo femoral ou coluna lombar) e uma probabilidade de fratura do fémur proximal em 10 anos $\geq 3\%$ ou uma probabilidade de fratura major associada a osteoporose $\geq 20\%$ segundo o algoritmo do FRAX.³³

Segundo as normas da **DGS** na decisão de instituição terapêutica, há que ter em conta os fatores de risco que constam da ferramenta de avaliação do risco de fratura denominada FRAX.³¹ Estabelece-se assim que devem iniciar tratamento:

- Mulheres pós-menopáusicas com fratura de fragilidade prévia;
- Mulheres com mais de 65 anos e DMO com valor compatível para osteoporose (índice T < -2,5) mesmo na ausência de fatores de risco;
- Mulheres com mais de 65 anos com fatores de risco para fraturas osteoporóticas se índice T < -1,5;
- Nas mulheres com menos de 65 anos com fatores de risco para fraturas osteoporóticas se índice T < -2.³¹

Atualmente nenhum tratamento é completamente eficaz na reversão da osteoporose já instalada.

A terapêutica farmacológica tem como principal objetivo prevenir a ocorrência e recorrência de fraturas através da redução da taxa de reabsorção óssea e pela estimulação da formação de osso. Normalmente estes fármacos utilizam-se em associação com suplementos de cálcio ou vitamina D, estando comprovado o efeito benéfico de ambos na prevenção de fraturas.⁵²

Para o tratamento da osteoporose, temos à nossa disposição agentes **anti-reabsortivos**, que apresentam um papel essencial na inibição da reabsorção óssea e incluem: os Bifosfonatos, os Moduladores Seletivos da Recaptação de Estrogénio (SERMs), a Calcitonina, o Ligando do Recetor Ativador do Fator Nuclear KB (RANKL), os Estrogénios e um novo fármaco em desenvolvimento: o Inibidor da Catepsina K.⁵³ Os **fármacos anabólicos** estimulam a formação de osso, e integram apenas a Hormona Paratiróide Recombinante Humana (PTH [1-34]) e o Anticorpo Antagonista da Esclerostina que se encontra ainda em estudo.¹⁴ O Ranelato de Estrôncio apresenta ambas as funções: anabólica e de reabsorção.⁵⁴ (Tabela 7)

Tabela 7 - Fármacos mais prescritos no Tratamento da Osteoporose

| Classe | Fármaco |
|---|--|
| Bifosfonatos | Alendronato, Ibandronato, Risedronato e Ácido Zoledrónico |
| SERMs (Moduladores seletivos da recaptção de estrogénios)⁵² | 2ª Geração: Raloxifeno 3ª Geração: Bazedoxifeno |
| Calcitonina | Calcitonina de Salmão |
| RANKL (Ligando do Recetor Ativador do Fator Nuclear KB) | Denosumab |
| Estrogénios | Estrogénios conjugados Estradiol Acetato de estradiol Etilnil estradiol |
| PTH [1-34] (Hormona Paratiróide Recombinante Humana) | Teriparatide |
| Estrôncio | Ranelato de Estrôncio |

Fonte ⁵⁵

Bifosfonatos

Eficácia:

Os Bifosfonatos, inibidores da atividade osteoclástica, constituem os fármacos mais prescritos no tratamento da osteoporose pós-menopáusia e incluem: o **Alendronato, o Ibandronato, o Risedronato e o Ácido Zoledrónico**.^{2 55} (Tabela 8)

São análogos sintéticos dos pirofosfatos e apresentam forte afinidade química com os cristais de hidroxiapatite presentes no osso (Ácido zoledrónico> Alendronato> Ibandronato> Risedronato).⁵²

Ao contrário de outras terapêuticas anti-osteoporóticas, a sua ação pode prolongar-se por vários anos mesmo após a descontinuação do tratamento. ²

O **Alendronato** e o **Risedronato** foram os primeiros Bifosfonatos aprovados no tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopáusia, sendo posteriormente aceites no tratamento da osteoporose no sexo masculino. Ambos são eficazes na osteoporose induzida por glucocorticóides e permitem a redução da incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais.³⁴

O estudo *Hip Intervention Program* (HIP) revelou também que a toma de **Risedronato** causa um aumento da densidade óssea ao nível do colo do fémur e do trocânter na mulher idosa.²⁹

O **Ibandronato**, aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopáusia, reduz a incidência de fraturas vertebrais, mas a redução no risco de fraturas não vertebrais e da anca não foi ainda documentada.²⁶

O **Ácido Zoledrónico**, aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose, tem eficácia comprovada igualmente na osteoporose no homem e na prevenção e tratamento da osteoporose em doentes que estejam a realizar terapêutica com glucocorticóides.³³ Reduz a incidência de fraturas vertebrais, do colo do fémur e não vertebrais.²³

Segurança:

Os efeitos colaterais dos Bifosfonatos orais são muito semelhantes entre si e incluem irritação do tubo digestivo proximal com disfagia e inflamação gastroesofágica.⁵² Alguns doentes no início do tratamento com Bifosfonatos, sobretudo nos de administração endovenosa, podem apresentar um quadro agudo e transitório do tipo gripal durante alguns dias (febre, mau estar, mialgias e artralguas) que se denomina resposta de fase aguda. Podem apresentar também como efeitos secundários: dores ósseas, articulares e musculares, hipocalcémia ou inflamação ocular.²⁶

Uma vez que a absorção digestiva de todos os Bifosfonatos é pobre, estes devem ser administrados preferencialmente em jejum, só com água ou pelo menos meia hora antes das refeições.⁸

Podem afetar a função renal estando contraindicados em doentes que apresentem uma TFG inferior a 30 ml/min ou em doentes com clara evidência de lesão renal aguda.²

3

Existem estudos que referem uma incidência muito baixa de osteonecrose da mandíbula com o uso a longo prazo destes fármacos (< 1/10.000 casos)³¹, embora esta seja muito mais comum em doentes com cancro que estejam sob tratamento com altas doses de Bifosfonatos por via endovenosa.⁵⁶ O risco parece ser mais elevado em doente cuja duração do tratamento seja superior a 5 anos.³³

Recentemente, foi descrita a possibilidade de aumento do risco de ocorrência de fraturas do fémur atípicas, devendo a toma destes fármacos ser interrompida nesta situação.²³

Tendo em conta os efeitos adversos descritos, a decisão relativamente à duração do tratamento deve ter em consideração os fatores de risco existentes, sendo por isso individualizada.²³

Tabela 8- Diferenças posológicas dos Bifosfonatos disponíveis em Portugal

| | Diário | Semanal | Mensal | Anual |
|--------------------|--------|---------|--------|-------|
| Alendronato (oral) | 10 mg | 70 mg* | - | - |
| Risedronato (oral) | 5 mg | 35 mg | - | - |
| Ibandronato (oral) | 2,5 mg | - | 150 mg | - |
| Zoledronato (IV) | - | - | - | 5 mg |

Fonte: ³¹

SERMS

Raloxifeno

Eficácia:

O Raloxifeno é um modulador seletivo dos recetores de estrogénios (SERM) aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopáusia²⁶. Atua nos recetores estrogénicos alfa e beta (ER α e ER β) e apresenta um efeito agonista nos ossos, lípidos, endotélio vascular e SNC e antagonista na mama e trato genito-urinário.^{52 57} A sua ação agonista ou antagonista vai depender do tecido alvo.^{7 15}

Estudos em mulheres pós-menopáusicas revelaram que o uso de Raloxifeno reduz o colesterol total e as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), no entanto não foi demonstrado nenhum efeito nas lipoproteínas de alta densidade (HDL).²²

A administração prolongada de Raloxifeno previne o risco em cerca de 50% de fraturas vertebrais.⁵⁷ Não ficou demonstrada a capacidade para prevenir fraturas não vertebrais, incluindo a do fémur proximal.^{15 31} O Raloxifeno é também indicado na redução do risco de cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, sendo igualmente eficaz na prevenção da osteoporose induzida por glucocorticóides.³⁸

Segurança:

O efeito adverso mais temível do Raloxifeno relaciona-se com os eventos trombóticos venosos, como a trombose venosa profunda ou o tromboembolismo pulmonar.^{29 57} É também responsável pela exacerbação de sintomas vasomotores, como afrontamentos e caimbras.^{14 38}

Bazedoxifeno

Eficácia

O Bazedoxifeno é um SERM de terceira geração com resultados favoráveis no esqueleto e no metabolismo lipídico. Está indicado em mulheres que sofrem de sintomas vasomotores associados com a menopausa e como prevenção da osteoporose pós-menopáusicas. Foi demonstrada redução significativa do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.²³

Na sua composição encontramos um agonista (Bazedoxifeno) o qual reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ocorrer com o componente estrogénico diminuindo a necessidade de utilizar um progestativo em associação.⁵⁸

O uso desta combinação de drogas aumenta significativamente a DMO da coluna lombar e da anca.⁵⁸

Segurança:

Os Estrogénios conjugados / Bazedoxifeno são apenas destinados a mulheres pós-menopáusicas ainda com útero. Devem ser usados no menor período de tempo possível, tendo em conta os objetivos do tratamento e os riscos associados.³³ A escolha deste fármaco na prevenção da osteoporose deve restringir-se a mulheres com elevado risco de virem a desenvolver osteoporose, mas tendo em conta as controvérsias associadas ao uso desta terapêutica, devemos primeiramente fazer uso de outros fármacos disponíveis.³⁸

Os efeitos colaterais dos estrogénios conjugados / Bazedoxifeno incluem espasmos musculares, náuseas, diarreia, dispepsia, dor abdominal, dor orofaríngea, tonturas e dor de garganta.⁵⁴

Calcitonina

Eficácia:

Foi um dos primeiros fármacos antireabsortivos a ser utilizado no tratamento da osteoporose pós-menopáusia, atua diretamente nos recetores dos osteoclastos inibindo a reabsorção óssea.^{29 55}

Está aprovada para tratamento da osteoporose em mulheres menopáusicas há pelo menos 5 anos e quando as terapêuticas alternativas não são adequadas.⁵⁵ A Calcitonina reduz a ocorrência de fraturas vertebrais, no entanto, não se mostrou eficaz na redução de fraturas da anca e não vertebrais.³⁸ Foi demonstrado o seu efeito analgésico sendo útil no tratamento, em fase aguda, de fraturas osteoporóticas.⁵⁹

Utilizaram-se já várias formas sintéticas e recombinantes de Calcitonina humana, de porco, enguia e salmão sendo esta última 40 vezes mais potente do que a humana e a única disponível no nosso país. A Calcitonina de salmão pode ser administrada por via parentérica (subcutânea ou intramuscular) e por via nasal.³¹

Segurança:

A Calcitonina intranasal pode causar rinite, epistáxis e reações alérgicas principalmente em doentes com história de alergia ao salmão. No entanto, é a via de administração mais utilizada e com efeitos secundários menos graves.⁵⁵ Não existem estudos suficientes que permitam estabelecer uma relação causal definitiva entre a utilização de Calcitonina e o surgimento de tumores, no entanto, os benefícios devem ser cuidadosamente avaliados contra todos os riscos possíveis.⁵ Outros efeitos secundários que se destacam na via de administração parentérica são a hipersensibilidade cutânea, as náuseas e o mau-estar.³¹

Denosumab

Eficácia

O Denosumab é um anticorpo monoclonal humanizado com grande afinidade e especificidade para o RANKL, molécula essencial no processo de formação e diferenciação osteoclástica.^{3 60} Trata-se de uma agente antireabsortivo que inibe a osteoclastogénese.⁶¹

Ao inibir a interação RANKL- RANK, induz uma disrupção da sinalização celular impedindo a reabsorção óssea.⁶¹ Assim, pelo bloqueio das vias de sinalização intracelulares que dependem dessa interação, este fármaco vai impedir vários aspetos da diferenciação e função osteoclástica.^{26 61}

Estudos indicam que o aumento da DMO é significativamente maior com a toma de Denosumab em comparação com a toma de Bifosfonatos⁶⁰, mas não foi ainda aprovado para prevenção da osteoporose.⁵²

Reduz a incidência de fraturas vertebrais, da anca e não vertebrais.⁶² Este fármaco está também indicado em homens com alto risco de fratura ou com cancro da próstata que estejam sob privação androgénica e na redução da perda de massa óssea em mulheres com cancro da mama que estejam sob terapêutica com inibidores da aromatase.^{14 61}

Segurança:

O Denosumab pode causar hipocalcemia devendo esta ser corrigida antes de iniciar a terapêutica.⁶¹ Para além disso, aumenta o risco de infeções cutâneas/ irritações como celulites, dermatites, eczema e rash.⁵⁷ Este fármaco foi igualmente associado, embora que raramente, ao desenvolvimento de fraturas de fémur atípicas e osteonecrose da mandíbula.¹⁴

Uma vez interrompido o tratamento, a perda óssea pode ser rápida e agentes alternativos devem ser considerados para manter a DMO.⁶³

Apesar dos Bifosfonatos serem considerados terapêutica de primeira linha no tratamento da osteoporose, o Denosumab pode ser prioritário em determinados doentes selecionados, incluindo doentes idosos que apresentem dificuldades na toma dos Bifosfonatos orais, pacientes intolerantes ou não responsivos a outras terapêuticas ou em situações de compromisso renal (uma vez que o Denosumab não é excretado pelos rins).¹⁵ A administração faz-se por injeção subcutânea no braço, coxa ou abdómen a cada 6 meses.⁶¹

Estrogénios/ Terapêutica Hormonal de substituição (THS)

Eficácia

Os estrogénios isolados ou os estrogénios combinados com progesterona (THS) estão aprovados na prevenção da osteoporose. São também utilizados, como terapêutica de primeira linha, no alívio dos sintomas vasomotores e atrofia vulvovaginal relacionados com a menopausa.⁸

Estudos retrospectivos indicam uma redução significativa na incidência de fraturas vertebrais e provavelmente também do colo do fémur.⁸

Segurança:

Esta terapêutica apresenta vários riscos associados nomeadamente de cancro da mama invasivo, risco de enfarte e de outros eventos tromboembólicos.⁵⁵

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) relatou um aumento do risco de enfarte do miocárdio, AVC, cancro de mama invasivo, embolia pulmonar e trombose venosa profunda durante cinco anos de tratamento.⁶⁴ Devido aos riscos associados deve ser usado na menor dose eficaz e durante um período de tempo curto estando indicado principalmente em mulheres que se encontram nos primeiros anos da menopausa.⁶⁴ Quando a indicação deste fármaco é exclusivamente para prevenção da osteoporose, a FDA recomenda uma análise cuidada caso a caso antes de se iniciar a terapêutica.³³

Hormona Paratiróide (PTH):

A Paratormona (PTH) é o único fármaco anabólico aprovado no tratamento da osteoporose pós-menopáusicas. Existem duas formas terapêuticas, sintetizadas através de uma tecnologia de DNA recombinante, a partir de uma estirpe *E. coli* modificada: O Teriparatide ou PTH 1-34 e a PTH 1-84.³²

Esta hormona é secretada pela glândula paratiróide quando os níveis de cálcio sérico se encontram diminuídos. Aumenta a absorção de cálcio a nível intestinal, estimula a reabsorção de cálcio nos rins e promove a libertação de cálcio ósseo pela ação dos osteoclastos.¹⁴

Eficácia:

Em contraste com as outras terapêuticas anti-reabsortivas, o teriparatide é um agente anabólico que estimula a remodelação óssea, aumentando preferencialmente a formação de osso em detrimento da reabsorção.^{29 52 55}

O Teriparatide foi aprovado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e em homens com alto risco de fratura. Demonstrou eficácia igualmente

em doentes sob terapêutica sistémica com glucocorticóides.³⁴ Reduz potencialmente o risco de fraturas vertebrais e da anca.^{38 57}

Quando injetado, numa dose diária, o teriparatide estimula quer a formação, quer a reabsorção óssea, sendo a primeira prevalente sobre a segunda particularmente nos primeiros 6-12 meses de terapia, aumentando desta forma a DMO.²⁶

Segurança:

Os efeitos colaterais do Teriparatide incluem câibras nas pernas, náuseas, tonturas e hipotensão ortostática.⁵⁷ Foi registado um aumento do risco de osteossarcoma em doentes sob tratamento prolongado e com altas dose não sendo recomendada a utilização deste fármaco por mais de 2 anos, nem em indivíduos com risco aumentado de desenvolver osteossarcoma (por exemplo nos doentes com doença de Paget).^{14 22}

Na prática é comum, posteriormente à terapêutica com o teriparatide, utilizar um agente anti-reabsortivo, como um bifosfonato, para manter ou aumentar a DMO.¹⁴

Ranelato de Estrôncio

Este fármaco não foi aprovado pela FDA, no entanto, em alguns países da Europa, incluindo Portugal, o Ranelato de Estrôncio é um medicamento utilizado no tratamento da osteoporose pós-menopáusia. A dose oral recomendada é de 2 g em dose diária em jejum.⁷

Eficácia:

Tem uma dupla ação: antireabsortiva e osteoformadora, atuando na replicação dos pré-osteoblastos e diminuição da diferenciação osteoclástica. Apesar destes efeitos já descritos, o seu exato mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido.^{52 55}

O Ranelato de Estrôncio reduz a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose sendo também demonstrado um efeito favorável nas fraturas da anca.⁵⁴

Segurança:

Este fármaco não origina reações adversas graves. Destacam-se apenas algumas alterações gastro intestinais como diarreia, nos primeiros 3 meses de utilização, cefaleias, alterações da consciência ou da memória, náuseas e alterações dos níveis séricos de cálcio e/ou fósforo.¹⁸

Tabela 9- Síntese das Recomendações no Tratamento da Osteoporose

Primeira linha: Alendronato, Risedronato, Ácido Zoledrónico e Denosumab

Segunda linha: Ibandronato

Segunda/Terceira linha: Raloxifeno

Última linha: Calcitonina

Fonte ²²

Monoterapia ou Terapia Combinada?

Mulheres com perda óssea significativa ou com ocorrência de novas fraturas em monoterapia são consideradas para terapêutica combinada. Terapias combinadas, que incluam inibidores da reabsorção óssea e agentes anabólicos, causam um aumento superior na densidade mineral óssea comparativamente com as monoterapias.¹⁵

Nas mulheres pós-menopáusicas sintomáticas, a utilização de agentes anti-reabsortivos deve incluir um Bifosfonato em combinação com o Bazedoxifeno.⁶⁵ Em mulheres que inicialmente recebam tratamento com inibidores de reabsorção de fraca ação, como o Raloxifeno, a combinação de Bifosfonatos juntamente com a suplementação de cálcio é necessária para prevenção da perda de massa óssea. Em mulheres idosas, com mais de 65 anos, em que é frequente uma deficiente absorção de cálcio, a combinação de Calcitriol com Bifosfonatos demonstrou ser eficaz na prevenção de fraturas.⁶⁵

A Osteoporose no Homem

Os homens não experienciam uma diminuição tão abrupta na função gonadal como as mulheres, no entanto, a perda de massa óssea nestes casos relaciona-se com um decréscimo menos acentuado na biodisponibilidade da testosterona.⁶⁶

Este declínio justifica-se por um aumento progressivo da globulina fixadora das hormonas sexuais (SHBG) na circulação, que poderá ter efeito na perda de massa óssea e aumento do risco de fratura.⁶⁶ Uma diminuição na formação local de estradiol a partir da testosterona (pelo decréscimo na atividade enzimática da aromatase) pode também ter um papel importante na fisiopatologia da osteoporose no sexo masculino.²⁶

Indubitavelmente as mulheres pós-menopáusicas estão sob um maior risco de ocorrência de fratura por osteoporose, no entanto, estudos demonstram que os homens, de todas as faixas etárias, são geralmente subtratados, sendo necessário um diagnóstico e monitorização cuidadosos para evitar estas situações.⁶⁷

Novos Agentes no Tratamento da Osteoporose

A compreensão dos processos de controlo intercelular que regulam a formação e remodelação óssea é essencial na abordagem terapêutica de prevenção e tratamento da osteoporose.¹⁵ Estão a ser desenvolvidos novos inibidores de reabsorção e agentes anabólicos, com base em mecanismos de ação que são diferentes dos até agora estudados. Alguns destes podem oferecer inibição da reabsorção sem reduzir a formação óssea.⁶⁸

Dos agentes farmacológicos em desenvolvimento, aqueles que merecem especial destaque e que apresentam maior potencial para revolucionar a prática clínica são o **Odanacatib** (inibidor da catepsina K) e o **Anticorpo Monoclonal Humanizado Inibidor da Esclerostina**.²⁶

A Catepsina K é uma protease da cisteína expressa pelos osteoclastos que medeia a reabsorção óssea através do seu efeito na degradação da matriz do colagénio.²⁶ O **Odanacatib** é um inibidor seletivo da catepsina K que diminui a reabsorção óssea.⁶⁹ Foi demonstrado, numa fase 2 de estudos clínicos, a sua capacidade de inibição mantida por 5 anos. Encontra-se neste momento em fase 3 de estudos clínicos.⁴

Estudos genéticos recentes levaram à descoberta da via de sinalização Wnt-b/catenina que desempenha um papel fundamental na formação do tecido ósseo.³

A esclerostina é uma antagonista da via Wnt-b/catenina e suprime a formação de osso através da sua ação na diferenciação, atividade e sobrevivência osteoblástica.⁶⁸ Atua também sobre os osteoblastos, inibindo a sua ação e estimulando a sua apoptose.⁵³ Num recente ensaio clínico em fase 2, utilizando um **Anticorpo Monoclonal Humanizado Inibidor da Esclerostina**, verificou-se um aumento substancial da massa óssea a nível vertebral e das ancas. O mais surpreendente foi verificar que a esclerostina, simultaneamente, estimula a formação e suprime a reabsorção óssea, o que a confirmar-se será uma revolução na terapêutica contra a osteoporose.⁶⁸

Monitorização do Tratamento

Nas últimas décadas, têm sido vários os avanços no tratamento osteoporótico com agentes farmacológicos que promovem uma diminuição significativa do risco de fratura. Infelizmente, a adesão à terapêutica não se verifica em todos os doentes sendo de vital importância uma monitorização cuidada nestes casos.⁴¹

A DMO deve ser reavaliada 1-2 anos após o início do tratamento e se se verificar um aumento ou estabilização desta, o doente deve voltar a fazer um novo controlo 5 anos depois.²² Se pelo contrário, se constatar uma diminuição da DMO, deve-se então recorrer a uma terapêutica combinada e reavaliar a resposta dentro de um ano, se ao fim deste período de tempo se mantiver igual deve ser remarcada uma nova avaliação dentro de 5 anos.^{14 65}

O estudo do doente deve incluir uma história clínica cuidada, procurando esclarecer a ocorrência de fraturas e o surgimento de novas doenças crónicas. A determinação da altura, o teste de DMO e exames de imagem devem ser tidos em conta se houver registo de perda de altura durante o período de tratamento.³³ Os Bifosfonatos podem ser

descontinuados depois de três a cinco anos de tratamento em pessoas que parecem ter um risco médio de fratura. Por outro lado, nos doentes com alto risco de fratura, recomenda-se o tratamento continuado com um Bisfosfonato, podendo também ser considerada uma terapêutica alternativa.²

São vários os fatores que podem estar associados a uma baixa *compliance* como sejam os efeitos adversos da medicação, a desconfiança perante os resultados da densitometria, as crenças do doente relativamente à sua saúde, uma educação inadequada, entre outros. Um outro desafio, principalmente no caso dos doentes idosos, pode ser a dificuldade no cumprimento da toma do fármaco (como é o caso dos Bisfosfonatos orais que devem ser ingeridos em jejum, com um copo cheio de água, permanecendo em posição vertical e sem ingerir nada durante 30 minutos).²⁹

A avaliação da existência de alterações ao nível da DMO e dos marcadores de *turnover* ósseo mostrou ser importante na identificação de doentes não cumpridores. No entanto, a sua acessibilidade e benefícios podem estar limitados na prática clínica.⁷⁰ As ferramentas mais utilizadas na monitorização do tratamento são o DEXA e os marcadores de *turnover* ósseo.⁷⁰

Atualmente não existem diretrizes clínicas bem definidas na monitorização de um doente sob tratamento anti-osteoporótico.¹⁸

Os marcadores de *turnover* ósseo apresentam um potencial promissor com aplicação clínica na avaliação da resposta ao tratamento e na monitorização do cumprimento da medicação.¹⁶ No entanto, tendo em conta a elevada variabilidade inter e intra individual a sua aplicabilidade clínica está um pouco limitada. Dos marcadores de *turnover* ósseo destacam-se o Telo-peptídeo Carboxiterminal do Colagénio Tipo I (CTX-1) e o Pro-peptídeo Amino-Terminal do Procolagénio Tipo 1 (P1NP). A reabsorção da

matriz colagénica tipo I desmineralizada pela catepsina K leva à libertação do marcador de reabsorção **CTX-1**.¹⁸ Durante a formação de colagénio tipo I, o marcador de síntese **PINP** é libertado. A **osteocalcina** é também um bom marcador de formação óssea, trata-se de um peptídeo secretado pelos osteoblastos maduros, condrócitos hipertrofiados e odontoblastos. Apresenta ritmo circadiano, com valores decrescentes durante a manhã, elevando-se lentamente à tarde e atingindo o pico em torno de meia noite.⁴

Duração do Tratamento

Nenhuma terapêutica farmacológica deve ser considerada de duração ilimitada. Todos os fármacos, que não os Bifosfonatos, produzem efeitos temporários que tendem a desaparecer com a descontinuação da sua utilização.⁷ Se estes tratamentos são interrompidos, os benefícios rapidamente desaparecem. Em contraste, os Bifosfonatos podem originar efeitos residuais, mesmo após a descontinuação do tratamento, que persistem por vários anos.⁷

Existem preocupações com a segurança devido a incidência de osteonecrose da mandíbula e fraturas do fémur atípicas, que se tornam mais comuns quando o tratamento se mantém para além de cinco anos.³⁴ Como não há uma extensa base de evidência para orientar as decisões relativas à duração do tratamento anti-osteoporótico, estas devem ser individualizadas.³⁴

CONCLUSÃO

A osteoporose é uma situação clínica muito comum, com incidência crescente nas últimas décadas devido ao envelhecimento generalizado da população mundial. Trata-se de uma condição com morbidade e mortalidade significativas.

A queda dos níveis estrogénicos na pós-menopausa é um fator determinante na diminuição da densidade mineral óssea e no surgimento de fraturas. Neste contexto, há um aumento da atividade dos osteoclastos e, subsequentemente, da reabsorção óssea.

A manutenção de níveis ótimos de cálcio e vitamina D é prioritário antes de iniciar o tratamento da osteoporose com medicamentos específicos, sendo o estímulo à atividade física e a prevenção de quedas essencial. Vários medicamentos, com eficácia comprovada, estão já disponíveis no mercado, apresentando perfis de segurança excelentes. Os avanços na compreensão da biologia óssea levaram ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, incluindo o anticorpo monoclonal humanizado inibidor da esclerostina e o odanacatib, e abriram portas para novas abordagens no tratamento anti-osteoporótico.

Desde que Fuller Albright, em 1941, descreveu a osteoporose na mulher pós-menopáusicas, um longo caminho tem sido percorrido no estudo desta patologia.

O desafio hoje é melhorar a deteção precoce da osteoporose e alertar os profissionais de saúde para que referenciem, para tratamento, doentes em risco.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, por ter aceite o meu convite de orientação e sugerido o tema do presente trabalho.

Ao meu coorientador, Doutor João Pedro Gomes, pela disponibilidade e orientação que me deu.

À minha mãe, irmã e aos meus amigos por serem um apoio essencial em todos os momentos cruciais.

BIBLIOGRAFIA

1. Jakobsen A, Laurberg P, Vestergaard P, Andersen S. Clinical risk factors for osteoporosis are common among elderly people in Nuuk, Greenland. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72(1):1-8. doi:10.3402/ijch.v72i0.19596.
2. Brown JP, Morin S, Leslie W, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. *Int Arch Med*. 2014;6(1):24. doi:10.1186/1755-7682-6-24.
3. Tella SH, Gallagher JC. Biological agents in management of osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(11):1291-1301. doi:10.1007/s00228-014-1735-5.
4. Gonçalves MJ, Rodrigues AM, Canhão H, Fonseca JE. Osteoporosis: from bone biology to individual treatment decision. *Acta Med Port*. 2013;26(4):445-455. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24016655>.
5. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment: A Review. *J Women's Heal*. 2014;23(7):563-572. doi:10.1089/jwh.2013.4611.
6. Laires P, Gouveia M, Branco J. O Impacto Económico das Doenças Reumáticas. *Estado da Reumatol em Port*. 2010:139. http://pns.dgs.log.pt/files/2010/05/ONDOR_Estado_Reumatologia_Portugal-1.pdf.
7. Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):162-171. doi:10.1590/0004-2730000003039.
8. Silva JAP da. *Reumatologia Prática*.; 2005.
9. Tavares V, Canhão H, Gomes JAM, et al. [Recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis]. *Acta Reum Port*. 2007;32(1):49-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17450765>.
10. Bernabei R, Martone AM, Ortolani E, Landi F, Marzetti E. Clinical Cases in Mineral and Bone Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Metabolism*. 2014;11(3):201-207.
11. Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med*. 2015:n/a - n/a. doi:10.1111/joim.12369.
12. Moreira LDF, Oliveira ML De, Lirani-Galvão AP, Marin-Mio RV, Santos RN Dos, Lazaretti-Castro M. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):514-522. doi:10.1590/0004-2730000003374.
13. Salehi-abari I. Early diagnosis of osteopenia / osteoporosis by bone mineral density test using DXA method in early adulthood. 2015;(29).
14. Aynardi M, Ilyas AM. Pharmacologic Management of Osteoporosis. *J Hand Surg Am*. 2013;38(3):588-592. doi:10.1016/j.jhsa.2012.11.023.
15. Lim SY, Bolster MB. Current approaches to osteoporosis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(3):216-224. doi:10.1097/BOR.0000000000000169.
16. Bandeira F, Costa AG, Soares Filho MA, Pimentel L, Lima L, Bilezikian JP. Bone markers and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*.

- 2014;58(5):504-513. doi:10.1590/0004-2730000003384.
17. Judas F, Palma P, Figueiredo H. Estrutura E Dinâmica Do Tecido Ósseo. 2012;1-51.
 18. Sandhu SK, Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2011;64(12):1042-1050. doi:10.1136/jcp.2010.077842.
 19. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:455-498. doi:10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095721.
 20. Golob AL, Laya MB. Osteoporosis. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):587-606. doi:10.1016/j.mcna.2015.01.010.
 21. Becker C. Pathophysiology and Clinical Manifestations of Osteoporosis. *Clin Cornerstone*. 2008;9(2):42-50. doi:10.1016/S1098-3597(09)62038-X.
 22. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocr Pr*. 2010;16(6):1016-1019. doi:10.4158/EP.9.6.544.
 23. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Treat Endocrinol*. 2013;2(5):331-345. doi:10.2165/00024677-200302050-00005.
 24. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: A Lifecourse Approach. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):1917-1925. doi:10.1002/jbmr.2286.
 25. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2 SUPPL.). doi:10.1016/j.ajog.2005.08.047.
 26. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2015;348(2):138-150. doi:10.1056/NEJMra021333.
 27. Aloumanis K, Mavroudis K. The “depressive” face of osteoporosis and the “osteoporotic” face of depression. *Hormones*. 2013;12(3):350-362.
 28. Weston JM, Norris E V., Clark EM. The Invisible Disease: Making Sense of an Osteoporosis Diagnosis in Older Age. *Qual Health Res*. 2011;21(12):1692-1704. doi:10.1177/1049732311416825.
 29. Diab DL, Watts NB. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Older Adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):305-317. doi:10.1016/j.ecl.2013.02.007.
 30. Colón-Emeric CS, O’Connell MB, Haney E. Osteoporosis Piece of Multi-Morbidity Puzzle in Geriatric Care. 2011;45.
 31. George HM, George M. DGS. *Norma Da Direção Geral Da Saúde*. 2011;(Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós- Menopáusica):1-36.
 32. Jeremiah MiP., Unwin BK., Greenawald MH., Casiano VE. Diagnosis and management of osteoporosis. *Compr Ther*. 2015;10(12):8-14. <http://dx.doi.org/>.
 33. Cosman F, Lindsay R, LeBoff MS, Jan de Beur S, Tanner B. 2014 Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Natl Osteoporos Found*. 2014;1(202):55.
 34. Warriner AH, Saag KG. Osteoporosis Diagnosis and Medical Treatment. *Orthop*

- Clin North Am.* 2013;44(2):125-135. doi:10.1016/j.ocl.2013.01.005.
35. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-1443. doi:10.1007/s00198-014-2655-z.
 36. Tatsuno I, Terano T, Nakamura M, et al. Lifestyle and osteoporosis in middle-aged and elderly women: Chiba bone survey. *Endocr J.* 2013;60(5):643-650. doi:10.1507/endocrj.EJ12-0368.
 37. Compston J, Bowring C, Cooper a., et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas.* 2013;75(4):392-396. doi:10.1016/j.maturitas.2013.05.013.
 38. Nanes MS, Kallen CB. Osteoporosis. *Semin Nucl Med.* 2014;44(6):439-450. doi:10.1053/j.semnuclmed.2014.06.006.
 39. Kanis J a., Hiligsmann M. The application of health technology assessment in osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(6):895-910. doi:10.1016/j.beem.2014.04.001.
 40. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: Pathophysiology & diagnosis. *Bailliere's Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(6):911-935. doi:10.1016/j.beem.2014.07.002.
 41. Diab DL, Watts NB. Postmenopausal osteoporosis. 2013;94(4):626-631. doi:10.1097/01.med.0000436194.10599.94.
 42. Ewald D. Osteoporosis. *Aust Fam Physician.* 2012;41(3):104-108.
 43. Grossman JM. Osteoporosis prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(2):203-210. doi:10.1097/BOR.0b013e3283439426.
 44. Wilczynski C, Camacho P. Calcium Use in the Management of Osteoporosis: Continuing Questions and Controversies. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(4):396-402. doi:10.1007/s11914-014-0234-z.
 45. Vitor Hugo Teixeira. *D Mais Do Que Uma Vitamina.*
 46. Geddes J a, Inderjeeth C a. Evidence for the treatment of osteoporosis with vitamin d in residential care and in the community dwelling elderly. *Biomed Res Int.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/463589.
 47. Cranney A, Weiler H a., O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):513-519. doi:88/2/513S [pii].
 48. Christianson MS, Shen W. Osteoporosis prevention and management: nonpharmacologic and lifestyle options. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):703-710. doi:10.1097/GRF.0b013e3182a9d15a.
 49. Muir JM, Ye C, Bhandari M, Adachi JD, Thabane L. The effect of regular physical activity on bone mineral density in post-menopausal women aged 75 and over: a retrospective analysis from the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):253. doi:10.1186/1471-2474-14-253.
 50. Moncada LVV. Management of Falls in Older Persons: A prescription for prevention. 2011.

51. Panday K, Gona a., Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;185-202. doi:10.1177/1759720X14546350.
52. Marini F, Brandi ML. Pharmacogenetics of osteoporosis: What is the evidence? *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(3):221-227. doi:10.1007/s11914-012-0110-7.
53. Appelman-Dijkstra N, Papapoulos S. Novel approaches to the treatment of osteoporosis. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.07.003>.
54. Reginster JY, Neuprez a., Dardenne N, Beaudart C, Emonts P, Bruyere O. Efficacy and safety of currently marketed anti-osteoporosis medications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):809-834. doi:10.1016/j.beem.2014.09.003.
55. Hamrick I, Schrage S, Nye AM. Treatment of osteoporosis: current state of the art. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2014;165(3-4):54-64. doi:10.1007/s10354-014-0335-4.
56. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-1491. doi:10.1359/jbmr.0707onj.
57. Lewiecki EM, Miller PD, Harris ST, et al. Understanding and Communicating the Benefits and Risks of Denosumab, Raloxifene, and Teriparatide for the Treatment of Osteoporosis. *J Clin Densitom*. 2013. doi:10.1016/j.jocd.2013.09.018.
58. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Martini G, Nuti R. Bazedoxifene for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(6):1229-1242.
59. Gallagher JC, Levine JP. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(1):109-118. doi:10.1097/gme.0b013e3181e324a6.
60. Scott LJ. Denosumab: a review of its use in postmenopausal women with osteoporosis. *Drugs Aging*. 2014;31(7):555-576. doi:10.1007/s40266-014-0191-3.
61. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):247-253. doi:10.1517/14740338.2014.860133.
62. Group G. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis. 2014;(March).
63. Pinkerton J V, Thomas S, Dalkin AC. Osteoporosis treatment and prevention for postmenopausal women: current and future therapeutic options. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(4):711-721. doi:10.1097/GRF.0b013e3182a9fb02.
64. Trial RC. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. 2009;288(3):321-333.
65. Gallagher JC, Tella SH. Anti-resorptive therapy for preventing bone loss: when to use one or two anti-resorptive agents? *Changes*. 2013;29(6):997-1003. doi:10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted.
66. Gates BJ, Das S. Management of osteoporosis in elderly men. *Maturitas*. 2011;69(2):113-119. doi:10.1016/j.maturitas.2011.03.009.

67. Bor A, Matuz M, Gyimesi N, Biczók Z, Soós G, Doró P. Gender inequalities in the treatment of osteoporosis. *Maturitas*. 2015;80(2):162-169. doi:10.1016/j.maturitas.2014.11.001.
68. Ng KW, Martin TJ. New therapeutics for osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;16(1):58-63. doi:10.1016/j.coph.2014.03.004.
69. Ferrari S. Future directions for new medical entities in osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):859-870. doi:10.1016/j.beem.2014.08.002.
70. Bruyère O, Reginster J-Y. Monitoring of osteoporosis therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):835-841. doi:10.1016/j.beem.2014.07.001.

ANEXOS

I - Condições, Doenças e Medicacões que causam e contribuem para a Osteoporose

| Estilo de Vida | Doenças Genéticas | Hipogonadismo | Endócrinas | Hematológicas |
|------------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Alcoolismo | Fibrose Quística | Insensibilidade aos androgéneos | Obesidade central | Hemofilia |
| Magreza extrema | Hipofosfatásia | Hiperprolactinémia | Doença Inflamatória Intestinal | Mieloma Múltiplo |
| Excesso de vitamina A | Síndrome de <i>Riley-Day</i> | Síndrome de Turner e Klinefelter | Cirrose Biliar Primária | Talassémia |
| Quedas frequentes | Doenças do armazenamento do glicogénio | Anorexia Nervosa | <i>Bypass</i> Gástrico | Leucemia e Linfomas |
| Consumo de sal em excesso | Osteogénese Imperfeita | Hipopituitarismo | Síndromes de Má Absorção | Anemia falciforme |
| Imobilização prolongada | Síndrome de <i>Ehlers-Danlos</i> | Amenorreia atlética | Hipertiroidismo | Gamopatias monoclonais |
| Atividade física inadequada | Hemocromatose | Menopausa precoce (<40 anos) | Hiperparatiroidismo | Mastocitose sistémica |
| Baixo consumo de cálcio | Síndrome de Marfan | | Doença de Cushing | |
| Tabagismo (ativo ou passivo) | História parental de fratura da anca | | Cirurgia Gastrointestinal | |
| Défice de vitamina D | Doença de Gaucher's | | Doença Pancreática | |
| | Homocistinúria | | | |
| | <i>Menkes steely hair syndrome</i> | | | |
| | Porfíria | | | |

Fonte³³

| Reumatológicas e autoimunes | Neurológicas e Músculo-esqueléticas | Outras | Medicações |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Espondilite anquilosante | Epilepsia | HIV | Alumínio |
| Artrite reumatóide | Doença de Parkinson | Acidose metabólica crónica | Inibidores da aromatase |
| Lúpus sistémico | Esclerose Múltipla | Depressão major | Depo-medroxiprogesterona |
| Outras doenças reumáticas e autoimunes | Distrofia muscular | Escoliose idiopática | Lítium ciclosporina A e tacrolimus |
| | Enfarte | Perda de peso | Inibidor da bomba de protões |
| | Spinal cord Injury | Alcoolismo | Tamoxifeno |
| | | DPOC | Anticoagulantes |
| | | Doença renal em estado terminal | Barbitúricos |
| | | Amiloidose | Glucocorticóides |
| | | ICC | Metotrexato |
| | | Hipercalciúria | Inibidores da recaptção da serotonina |
| | | Sarcoidose | Anticonvulsionante |
| | | Gravidez | Drogas utilizadas em quimioterapia |
| | | Nutrição parenteral completa | Agonistas da GnRH |
| | | | Hormonas da tiróide (em excesso) |
| | | | Tiazolidinediona |

Fonte³³

II- Fármacos aprovados pela FDA para prevenção e tratamento da Osteoporose

| Fármaco | Redução do risco de fratura | | | Recomendado na osteoporose | | |
|-------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|
| | Vertebral | Não Vertebral | Fémur Proximal | Prevenção | Tratamento Mulher | Tratamento Homem |
| | Alendronato | x | x | x | x | x |
| Risedronato | x | x | x | x | x | x |
| Ibandronato | x | | | x | x | |
| Ácido Zoledrónico | x | x | x | x | x | x |
| Raloxifeno | x | | | x | x | |
| Calcitonina | x | | | | x | |
| Teriparatide | x | x | | | x | x |
| Denosumab | x | x | x | | x | x |

Fonte³³