

## Resumo

A Osteoporose é uma doença sistémica caracterizada por menor massa óssea e deterioração de sua micro-arquitetura, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fracturas. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, no ano 2000 mais de 50 milhões de pessoas sofriam de osteoporose. Este facto, é um grave problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, às conseqüências médicas, diminuição da qualidade de vida, custos económicos e sociais.

A Doença Inflamatória do Intestino tem muitas vezes, como conseqüência directa, a Osteoporose. A toma de diversos medicamentos, para a sua gestão, pode ser considerada um factor de risco para o aparecimento da Osteoporose. A motilidade digestiva, secreção, digestão e absorção desempenham um papel importante no processo de absorção do cálcio e da vitamina D.

Os fármacos mais utilizados são, os corticosteróides, esteróides, estrogénios e androgénios. Também o défice hormonal, poderá ter um papel importante na patogenia da osteoporose.

A remodelação óssea é regulada pelos osteoblastos. Estudos recentes sugeriram que alterações nas taxas RANKL-OPG podem ser responsáveis pela perda óssea em pacientes com doenças inflamatórias do intestino. Na Doença Inflamatória do Intestino, a resposta imunitária, mediada pelos linfócitos T e por outras células inflamatórias, levam à produção das interleuquinas.

Os níveis de OPG e de RANKI no plasma, correlacionam-se com a densidade óssea mineral. Descobertas recentes no campo das vias de transdução do sinal, têm permitido novas abordagens ao conhecimento da patogénese da osteoporose.

A identificação do papel do Wnt na função de regulação dos osteoblastos, é particularmente interessante na determinação da massa e força ósseas. Existe actualmente uma grande diversidade de medicamentos úteis para a prevenção e tratamento da osteoporose.

Os bisfosfonatos (BFs) são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Essas drogas são efectivas na redução do cálcio sérico em pacientes com osteoporose. Os moduladores selectivos dos receptores de estrogénios (SERM's), exercem no osso uma acção semelhante à dos estrogénios, inibindo a reabsorção óssea.

A Teriparatida - hormona da paratiróide (PTH) - estimula a formação e a acção dos osteoblastos. Quando é administrada em baixas doses e de forma intermitente reduz as fracturas vertebrais (67%) e não vertebrais (38%) e aumenta a densidade óssea na coluna e no fémur.

Os Doentes deverão mudar o estilo de vida, deixar de fumar, aumentar a ingestão de alimentos ricos em cálcio e vitamina D e praticar exercícios físicos.

Palavras-chave: Osteoporose, Densidade Mineral Óssea, Doença Inflamatória do Intestino, Corticosteróides, Tratamento.

## **Abstract**

Osteoporosis is a systemic disease characterized by decreased bone mass and deterioration of its micro-architecture, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. According to data from the World Health Organization in 2000 more than 50 million people suffer from osteoporosis. This is a serious public health problem, due to high prevalence, the medical consequences, decreased quality of life, economic and social costs.

Inflammatory Bowel Disease has often resulted directly, Osteoporosis. The intake of various drugs for their management can be considered a risk factor for the onset of osteoporosis. Gastrointestinal motility, secretion, digestion and absorption play an important role in the process of absorption of calcium and vitamin D.

The most used drugs are corticosteroids, steroids, estrogens and androgens. Also the hormonal deficit may play an important role in the pathogenesis of osteoporosis.

Bone remodeling is regulated by osteoblasts. Recent studies have suggested that changes in rates RANKL-OPG may be responsible for bone loss in patients with inflammatory bowel diseases. In Inflammatory Bowel Disease, immune response mediated by T lymphocytes and other inflammatory cells, lead to the production of interleukins.

The levels of OPG and RANKL in plasma correlate with bone mineral density.

Recent discoveries in the field of signal transduction pathways, have allowed new approaches to understanding the pathogenesis of osteoporosis. The identification of the role of Wnt in regulating osteoblasts function is particularly interesting in determining bone mass and strength. There is currently a wide diversity of useful drugs for the prevention and treatment of osteoporosis.

Bisphosphonates (BFs) are powerful inhibitors of bone resorption mediated by osteoclasts. These drugs are effective in reducing serum calcium in patients with osteoporosis.

Selective modulators of estrogen receptors (SERM's) were performing an action in bone similar to estrogen, inhibiting bone resorption.

Teriparatide - parathyroid hormone (PTH) - stimulates the formation and action of osteoblasts. When administered at low doses and intermittently reduces vertebral fractures (67%) and non vertebral (38%) and increases bone density at the spine and femur.

Patients should change the lifestyle, stop smoking increase the intake of foods rich in calcium and vitamin D and physical exercise.

Keywords: Osteoporosis, bone mineral density, Inflammatory Bowel Disease, Corticosteroids, Treatment

## ÍNDICE GERAL

I	INTRODUÇÃO.....	10
	1.1 O Tecido Ósseo.....	12
	1.2 A Remodelação Óssea.....	13
	1.3 Reparação do Tecido Ósseo.....	17
	1.4 Genética – Osteogénese.....	17
	1.5 Predisposição Genética da Osteoporose.....	18
II	ESTADO ACTUAL DA OSTEOPOROSE.....	28
	2.1 Epidemiologia.....	28
	2.2 Prevalência da Osteoporose em Portugal.....	29
III	OSTEOPOROSE.....	33
	3.1 Classificação da Osteoporose.....	36
	3.2 A Osteoporose Primária.....	39
	3.3 A Osteoporose Secundária.....	40
	3.4 Factores de Risco.....	42
IV	A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII).....	46
	4.1 Os Diversos Tipos de DII.....	46
	4.2 Mecanismos Fisiopatológicos da DII.....	46
	4.3 Doença de Crohn.....	47
	4.3.1 Manifestações Clínicas da Doença de Crohn.....	47
	4.3.2 Manifestações Sistémicas.....	49
	4.3.3 Factores Genéticos.....	49
	4.3.4 Doença de Crohn – Diagnóstico.....	54
	4.3.5 Tratamento.....	55
	4.4 Colite Ulcerosa.....	56
	4.5 Epidemiologia da DII.....	58
V	A OSTEOPOROSE E A DOENÇA INFLAMATÓRIA DO INTESTINO (DII).....	59
	5.1 Corticosteróides.....	59
	5.1.1 Efeitos dos Corticosteróides.....	61
	5.1.2 Efeitos Colaterais.....	62
	5.2 Nutrição.....	63
	5.2.1 Cálcio - A Sua Acção e Papel na homeostase.....	64

5.3	Meios de Absorção do Cálcio e Vitamina D.....	67
5.3.1	Primeira Etapa Intra-luminal.....	67
5.3.2	Segunda Etapa: Intra-celular .....	71
5.4	Motilidade Digestiva, Secreção, Digestão e Absorção.....	72
5.5	Remodelação Óssea/Turnover e a DII.....	73
5.6	O Papel da Via Reguladora RANK-RANKL-OPG.....	77
5.7	Evidências da Acção dos Pró-inflamatórios na Doença Intestinal Inflamatória.....	78
5.8	O Papel dos Receptores Celulares.....	80
5.9	O Papel das Hormonas.....	81
5.9.1	Hormonas Esteróides Sintetizadas pela Glândula Supra Renal e Suas Derivadas .....	81
5.10	O Papel dos Transdutores de Sinais .....	82
VI	TRATAMENTO.....	84
6.1	Meios de Diagnóstico - Exames Laboratoriais e Radiografias Convencionais.....	84
6.1.1	Determinação da Densidade Mineral Óssea (DMO).....	84
6.2	Tratamento da Osteoporose.....	85
6.3	Terapêuticas Não Farmacológicas.....	87
VII	CONCLUSÃO.....	88
	BIBLIOGRAFIA .....	91

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Etapas sequenciais do processo de remodelação óssea: quiescência, activação, reabsorção, inversão, formação e reconstrução. Imagem adaptada de <a href="http://www.prn.org">www.prn.org</a> ).	14
Figura 2	As diversas fases <i>Bone Turnover</i> Fonte: Faculdade de Medicina Universidade de Lisboa	15
Figura 3	Dados INE 1997 segundo aparecimento da osteoporose I.N.E. 1997	30
Figura 4	Processo bone Turnover Fonte: <a href="http://img.medscape.com/.../2001/605/schnitzer.fig2.gif">img.medscape.com/.../2001/605/schnitzer.fig2.gif</a>	33
Figura 5	Classificação Osteoporose OMS – critérios de Diagnóstico	35
Figura 6	O Sistema digestivo Fonte: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra Anatomofisiologia Humana II	48
Figura 7	NOD2/CARD15 gene Fonte: <a href="http://upload.wikimedia.org/.../en/3/33/NOD2_CARD15.jpg">upload.wikimedia.org/.../en/3/33/NOD2_CARD15.jpg</a>	51
Figura 8	Several IBD susceptibility gene products modulate host-cell functional response to microbial flora Fonte: <a href="http://www.nature.com/.../images/nature06005-f3.2.jpg">jpg - www.nature.com/.../images/nature06005-f3.2.jpg</a>	52
Figura 9	Cronicidade das doenças Inflamatórias Intestinal - Fonte: <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-2172/9/25/figure/F8?highres=y">http://www.biomedcentral.com/1471-2172/9/25/figure/F8?highres=y</a>	53
Figura 10	Assinaladas as diferenças entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa Fonte: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra Anatomofisiologia Humana II	57
Figura 11	Procedimentos para tratamento da Osteoporose	60
Figura 12	Esquema da absorção de cálcio, vitamina D e outros componentes pelo organismo Fonte: Faculdade de Medicina Universidade de Lisboa.	67
Figura 13	Esquema representativo do balanço orgânico diário normal de um adulto (considerando uma ingestão diária de 1000 mg de cálcio). Esquema adaptado de: Nussey SS, Whithead. <i>Endocrinology – An Integrated Approach</i> . 1999; BIOS Scientific Publishers Ltd.	69

## ÍNDICE DE TABELA E QUADROS

Tabela 1	Visão geral dos genes associados à menor densidade mineral óssea	19
Quadro 1	Dose ideal de ingestão de cálcio	66
Quadro 2	Relação entre a absorção do cálcio e substâncias ingeridas	70
Quadro 3	Condições clínicas que reduzem ou aumentam a Absorção de Cálcio	73



## **I – INTRODUÇÃO**

Durante muitos anos, a osteoporose foi definida como uma redução da massa óssea total do esqueleto que, no entanto, era qualitativamente normal. Melton L.J. III (1989).

Em 1991, a osteoporose foi redefinida como uma doença sistémica caracterizada por menor massa óssea e deterioração de sua micro-arquitetura, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fracturas.

Esta nova definição reconhece que a fractura é a principal consequência clínica da doença e identifica a densidade mineral óssea (DMO) baixa e as alterações estruturais como os factores de risco mais importantes. A osteoporose é a mais comum das doenças osteo-metabólicas, segundo estudos efectuados, que tiveram como base os critérios da OMS para a densitometria óssea, estima-se que 54% das mulheres americanas de raça branca tenham osteopenia, enquanto 30% apresentam osteoporose. No ano 2000 mais de 50 milhões de pessoas sofriam de osteoporose. Johnell O, Kanis JA. (2006).

As fracturas osteoporóticas são a manifestação clínica aparente de uma doença silenciosa que progride devido a alterações da micro-arquitetura óssea. Para se compreender melhor este fenómeno é necessário conhecer os mecanismos de formação e reabsorções ósseas e as alterações celulares e moleculares que conduzem à OP. Adamopoulos, PB et. al (2006).

A investigação e o conhecimento mais profundo sobre factores protectores do osso pode ser fundamental para melhorar o equilíbrio da remodelação óssea e desenvolver, no futuro, novas terapêuticas anti-osteoporóticas. National Institutes of Health Consensus Development - Conference Statement (2001).

As fracturas osteoporóticas afectam mais frequentemente as mulheres pós-menopáusicas e os indivíduos idosos e representam um grave problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, às consequências médicas que acarretam, à diminuição da qualidade de vida e aos custos económicos e sociais que comportam. Johnell O, Kanis JA. (2006).

As fracturas osteoporóticas resultam, em regra, de traumatismos de baixa energia, a maioria das vezes causados por uma queda no mesmo plano. No caso das fracturas vertebrais não existe habitualmente um traumatismo evidente.

A correcta abordagem da OP deve ter como principal objectivo a redução das fracturas através, não só da manutenção da resistência óssea, fomentando a obtenção de um bom pico de massa óssea e prevenindo a perda óssea acelerada, mas também reduzindo ou eliminando os factores que contribuem para o aumento da frequência das quedas nos idosos.

As recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e da Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas (SPODOM) para a abordagem da OP visam atingir esses objectivos através de práticas clínicas validadas que permitam uma utilização eficaz dos recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis. Recomendações para o Tratamento da Osteoporose - Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) (2007).

A gravidade das consequências da osteoporose e a sua prevalência aumentada em muitas doenças do foro da gastroenterologia, incluindo a DII, merecem a atenção dos clínicos.

Sabe-se que a motilidade digestiva, secreção, digestão e absorção desempenham um papel importante no processo de absorção do cálcio, também a presença da Vitamina D estimula o transporte de Cálcio. Sendo assim, os doente com, doença de Crohn, e Colite Ulcerativa, tem problemas na sua absorção.

Dado que os fármacos mais utilizados no tratamento da DII, são os corticosteróides, esteróides de acção sistémica, e que tanto os estrogénios como os androgénios têm efeito anabolizante sobre o osso e diminuem a produção de citocinas, favorecendo assim a formação óssea e inibindo a sua reabsorção. Também o défice hormonal, resultante do tratamento com corticosteróides, poderá ter um papel importante na patogenia da osteoporose.

Sabe-se que a remodelação óssea é regulada pelas células do estroma e pelos seus descendentes, os osteoblastos. Alguns estudos recentes sugeriram que alterações nas taxas RANKL-OPG podem ser responsáveis pela perda óssea em pacientes com doenças inflamatórias do intestino.

Na doença inflamatória do intestino, a resposta imunitária, mediada pelos linfócitos T e por outras células inflamatórias como as macrófagas, levam à produção de várias citocinas pró-inflamatórias tais como a interleuquinas.

Os níveis de OPG e de RANKL no plasma correlacionam-se com a densidade óssea mineral e com os tratamentos actuais para as doenças inflamatórias do intestino. Assim, as citocinas que perpetuam a colite alteram de forma simultânea a taxa RANKL-OPG. Hsu, Y. et al. (2006).

Estudos recentes sugeriram que alterações nas taxas RANKL-OPG podem ser responsáveis pela perda óssea em pacientes com doenças inflamatórias do intestino DII. Num dos estudos revistos, os níveis de OPG no plasma revelaram-se 2.4 vezes mais elevados na doença de Crohn e 1.9 vezes mais elevados na colite ulcerosa. Glantschnig, H. et al. (2003).

Dado a importância e a inter-relação de todos destes factores, o objectivo deste trabalho consiste numa revisão dos dados disponíveis na literatura quanto à patogenia, prevalência e abordagem terapêutica da osteoporose associada a DII.

## **1.1 - O Tecido Ósseo**

É um tecido especializado no suporte de forças e tensões que lhe são transmitidas pelos músculos esqueléticos, o osso é um dos tecidos mais resistentes e duros do organismo humano. Para além das funções de suporte, protecção e locomoção, o osso também é um reservatório importante de minerais, com um papel activo na regulação do equilíbrio orgânico. Manolagas, S. C. (2000); Arthur C. G. & John E. H. (2005).

O osso é um tecido activo que sofre remodelação constante através da acção concertada de osteoclastos, que degradam o osso, e de osteoblastos, que formam novo osso. A

osteogénese ou formação de osso de novo envolve diferentes etapas da diferenciação osteoblástica, nomeadamente proliferação, maturação e mineralização. O mecanismo molecular que regula a osteogénese não é ainda totalmente conhecido. Giangregorio L. et. al.(2006).

Pode dizer-se que o osso é um tipo de tecido conjuntivo, constituído por células ósseas (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos) e matriz extra-celular, diferenciando-se dos outros tecidos conjuntivos pelo facto dessa matriz ser mineralizada. Na sua composição incluem-se 33% de matriz orgânica e 67% de compostos inorgânicos. O tecido ósseo constitui o reservatório de cerca de 99% do cálcio total do organismo, um nutriente essencial por exemplo, para o coração, músculos e nervos. Guglielmi G, et. al.(2003).

## **1.2 A Remodelação Óssea**

A remodelação óssea é um processo contínuo de eventos que permitem a substituição de osso antigo por novo tecido ósseo, assegurando, também, a substituição de osso primário ou imaturo por osso secundário. Delmas PD, et. al. (2000).

Desde o trabalho pioneiro de Frost H.M. (1969) que se tornou genericamente aceite que o tecido ósseo se vai regenerando ao longo da vida por actuação de unidades básicas multicelulares (BMUs), que são grupos de osteoclastos e osteoblastos que actuam coordenadamente para reabsorver osso e, subsequentemente preencher as lacunas deixadas com novo tecido ósseo. A remodelação óssea é um fenómeno cíclico que permite substituir osso velho por osso novo, de maneira a tornar possível a manutenção de funções mecânicas e metabólicas do osso. Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

As BMUs movem-se literalmente ao longo do tecido ósseo existente durante o processo de remodelação óssea, e em cujo ciclo completo se sucedem diferentes etapas que se esquematizam na figura seguinte:

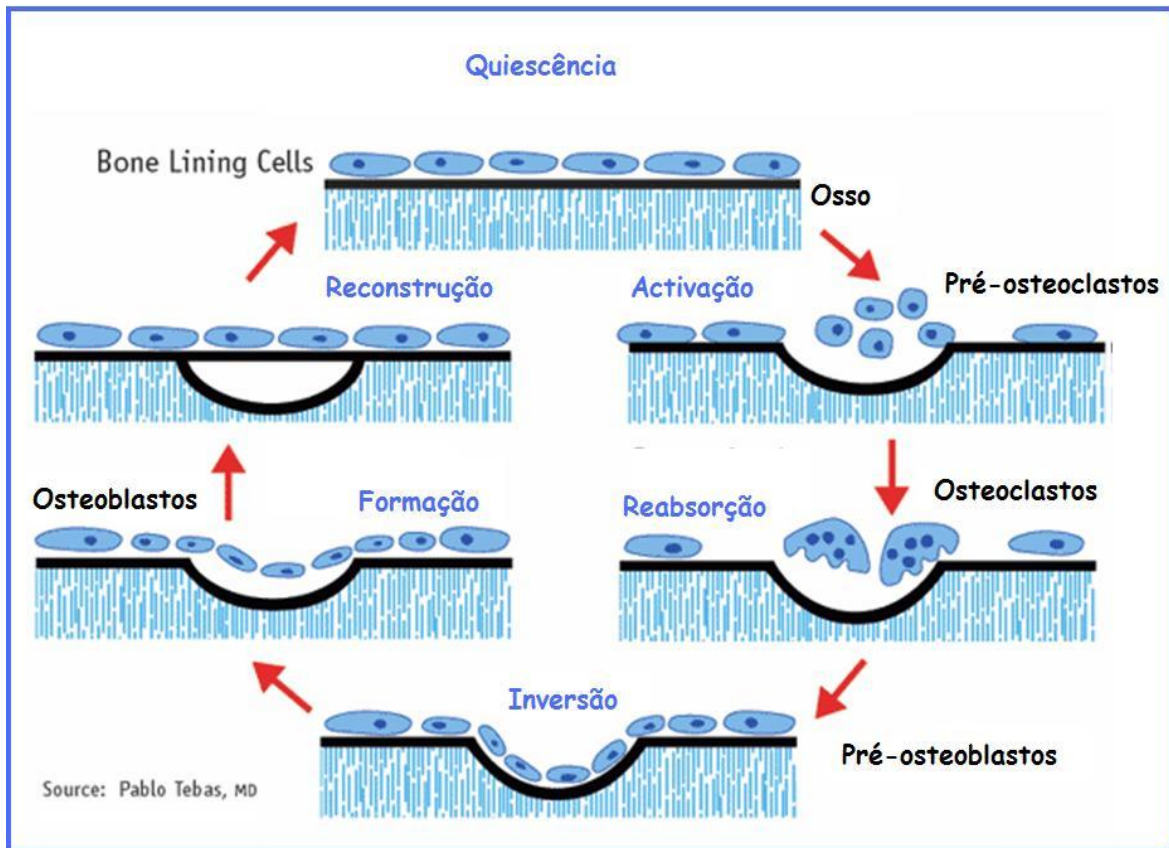


Figura1: Etapas sequenciais do processo de remodelação óssea: quiescência, ativação, reabsorção, inversão, formação e reconstrução. (adaptado de Pablo Texas, MD Imagem adaptada de www.prn.org).

As *bone lining cells* encontram-se, como o nome indica, achatadas contra as superfícies ósseas em fase de repouso. Quando vistas ao microscópio electrónico exibem poucas organelas e o seu citoplasma encontra-se estendido ao longo da superfície óssea, não formando no entanto uma camada contínua, uma vez que são visíveis, muitos espaços entre elas. As *bone lining cells* são células que evitaram a sua captura nas lacunas (espaços da matriz óssea onde ficam aprisionados os osteócitos) e que perderam a sua proeminente função de síntese podendo dizer-se que são osteoblastos inactivos. Yakar S, et al. (2002); Arthur C. G. & John E. H. (2005).

Por outro lado e segundo alguns autores, as *bone lining cells* desempenham um papel na coordenação da reabsorção e da formação do osso, na medida em que estudos sugeriram que estas participam, juntamente com as metaloproteínas da matriz óssea, na remoção do colagénio deixado pelos osteoclastos nas lacunas de Howship. Ivaska KK, et. al. (2007).

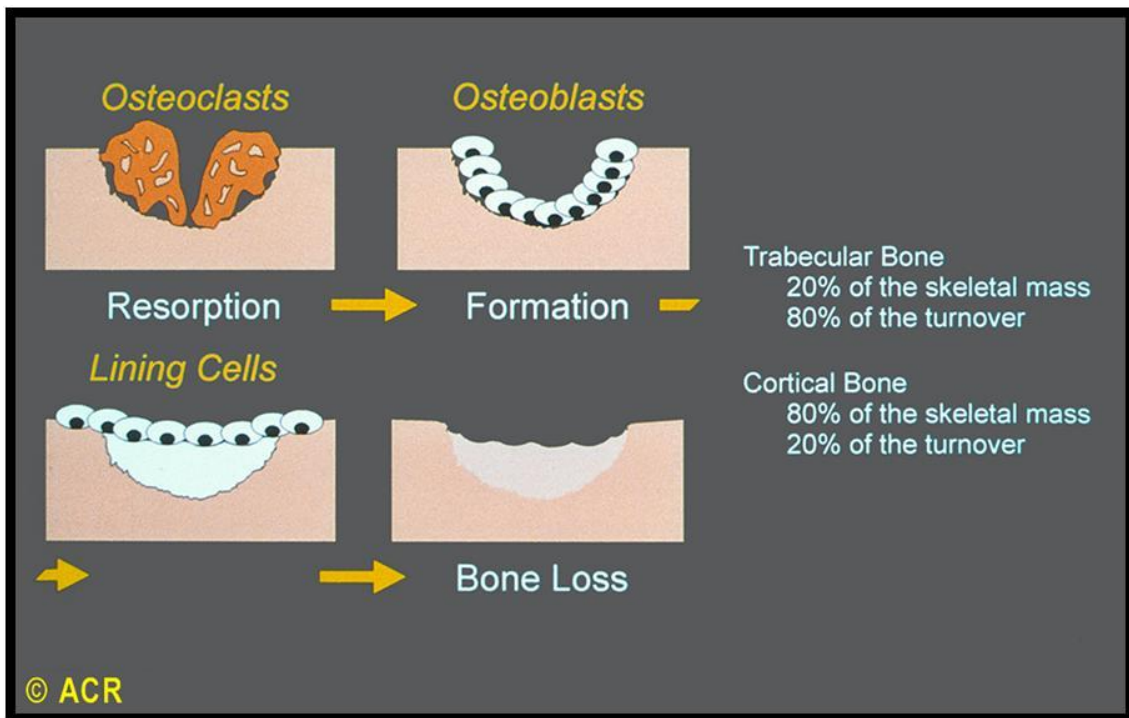


Figura 2: As diversas fases *Bone Turnover* Fonte : Faculdade de Medicina Universidade de Lisboa

O aparecimento e a orientação das trabéculas ósseas encontram-se condicionados pela intensidade, duração e orientação das forças a que o tecido é submetido durante as suas funções de suporte. Este processo depende das forças a que o osso está sujeito durante as suas funções normais. Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

A remodelação do tecido ósseo compacto adjacente a um implante resulta na formação de osteões secundários, que são estruturas lamelares concêntricas com uma margem periférica pedunculada denominada cimento ou linha limite de reabsorção. Seibel M.J. (2006).

A remodelação óssea ou (*Bone Turnover*) é um processo dinâmico, que resulta das actividades conjuntas de reabsorção óssea pelos osteoclastos e de formação óssea pelos osteoblastos. Bonnick SL, Shulman L. (2006).

O osso é um processo metabólico que está em actividade durante toda as etapas da vida. A remodelação óssea exige acções sequenciais e coordenadas entre os osteoclastos e os osteoblastos, para que se dê a reabsorção óssea e que os osteoblastos os substituam.

Após o total crescimento do esqueleto, a remodelação óssea continua e resulta numa remodelação óssea do esqueleto de um adulto em cerca de 10%. Uma mudança no equilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação de osso pode resultar numa perda ou ganho de tecido ósseo. Delmas PD, et. al. (2000).

A matriz orgânica é formada maioritariamente por colagénio tipo I, por proteoglicanos, por proteínas não colagénicas (osteocalcina, osteopontina, osteãoectina, sialoproteína, trombospondina e proteínas séricas) e por citocinas (interleuquinas, factores de crescimento, prostangladinas,...). Hill, P. A., Reynolds, J., Meikle, M.C. (1995); Kobayashi T, Kronenberg H. Minireview (2005).

As fibrilhas de colagénio tipo I representam cerca de 90% da matriz e estão associadas a uma substância fundamental interfibrilhar. Esta substância, que representa 10% da matriz orgânica é formada por proteínas não colagénicas nomeadamente proteoglicanos, osteocalcina, sialoproteínas e outras glicoproteínas, que foram já isolados e caracterizados.

A substância interfibrilhar integra também compostos envolvidos na regulação óssea: as citocinas, que são sintetizadas pelos osteoblastos (células formadoras de osso) ou obtidas da circulação sanguínea; o factor de crescimento TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ); certas proteínas da mesma família que o TGF- $\beta$ , as proteínas morfogenéticas do osso ou BMPs (bone morphogenetic proteins). A osteocalcina é a proteína não colagénica mais abundante do esqueleto. Tem um peso molecular aproximado de 6000 Dalton e na maioria das espécies em 49 aminoácidos. Pettersson K, et. al (2004); Carol & Richard E., (2006).

A arquitectura trabecular do tecido ósseo relaciona-se directamente com as forças que lhe são transmitidas através das inserções musculares ou, das forças de carga que lhe são transmitidas. (como no caso dos implantes). Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

### 1.3 Reparação do Tecido Ósseo

A resposta normal de cicatrização do osso é um fenómeno dinâmico no qual as células e os seus metabolitos interagem para reparar o tecido danificado.

Muitos tipos de células estão envolvidos neste processo fisiológico de reparação, incluindo os macrófagos, os leucócitos poli-morfonucleares e outras células do sistema imunitário. Delmas PD. et. al. (2001).

Sendo um tecido vivo, responde às agressões com o mesmo tipo de resposta tecidular e celular que os outros tecidos orgânicos: inflamação, cicatrização ou reacção de corpo estranho. Lerner, U.H. (2002).

O osso imaturo, primário ou osteóide, é um tecido ricamente preenchido por células, que se forma rapidamente (mais de 30 a 50 um por dia) em resposta ao crescimento ou adaptação biomecânica. Comparativamente com o osso secundário, possui um grau de mineralização relativamente menor, uma orientação das fibras mais irregular e uma resistência mínima. Em condições normais é substituído rapidamente por tecido ósseo lamelar. Delmas PD. et. al. (2001)

### 1.4 - Genética - Osteogénese

O processo de formação óssea ou osteogénese decorre em 3 etapas:

- ✓ A produção de matriz orgânica extra-celular ou osteóide.
- ✓ A mineralização da matriz com formação de osso.
- ✓ E a remodelação óssea com reabsorção seguida da formação de novo osso.

Qualquer gene que esteja envolvido na formação ou no metabolismo ósseo é um candidato óbvio, relativamente ao qual uma variação (polimorfismo) pode resultar num risco aumentado de desenvolvimento de osteoporose. Carol & Richard Eustice, (2006).

O polimorfismo de um gene, situação especial em que é possível observar diferentes formas de alelos (*alelo é cada umas das formas alternativas de um gene, que pode*



*ocupar o respectivo (Locus) num dado cromossoma e cujo número varia. A representação normal é feita por meio de uma letra).*

### **1.5 - Predisposição Genética da Osteoporose**

A variabilidade genética é um dos principais condicionantes da massa óssea, estimando-se que entre 50-80% da variabilidade inter-individual da massa óssea se deve a factores genéticos. A susceptibilidade genética para a osteoporose está associada a vários genes.

Alguns dos genes afectam fundamentalmente na fase de aquisição do pico de massa óssea, outros influenciam mais o ritmo de perda de massa óssea com a idade. O COL1A1 (gene do colagénio tipo1 alfa 1), polimorfismo SP1; VDR (gene do receptor da vitamina D), polimorfismo FOK1 e polimorfismo BSML; ER (gene do receptor de estrogénios), polimorfismo XBAL e PVULL; CALCR (gene do receptor da calcitonina), polimorfismo ALUL, entre outros. Carol & Richard Eustice, (2006).

- Os genes COL 1A1 e COL 1A2, localizados no cromossoma 17, têm um papel na formação de colagénio, um importante componente do osso. Delmas PD. et. al. (2001).

O colágeno tipo I é a proteína extra-celular mais abundante da matriz óssea e é essencial para a força esquelética. Cada molécula de colágeno tipo I é composta de duas cadeias alfa 1 e uma cadeia alfa 2 entrelaçadas entre si, formando uma hélice tríplice. O gene do colágeno tipo I alfa 1 (COL1A1) está associado com a massa óssea e propensão a fracturas. A presença do alelo polimórfico SP1 no gene COL1A1 comporta uma menor eficácia do tratamento com bifosfonatos, e uma maior eficácia, em mulheres, no tratamento hormonal de substituição. Langdahl, B L, et. al.(1998).

- A vitamina D tem um papel importante na formação de osso. O funcionamento incorrecto dos receptores desta vitamina origina uma diminuição da densidade óssea numa idade precoce. Indivíduos portadores de genótipos (*constituição genética do indivíduo*) desfavoráveis, ou seja, com a presença de mutações em locus específicos para o gene VDR, apresentam maior prevalência e incidência de fracturas e perda de massa óssea. Manolagas, S. C. (2000); Raisz, L.G. (2005).

**Tabela 1. Visão geral dos genes associados à menor densidade mineral óssea**

<b>Símbolo do gene</b>	<b>Produto do gene</b>
<b>Hormonas e calciotrópicos e receptores</b>	
<i>VDR</i>	Receptor da vitamina D
<i>ESRA</i>	Receptor alfa do estrógeno
<i>ESRB</i>	Receptor beta do estrógeno
<i>CALCR</i>	Receptor da calcitonina
<i>CALC</i>	Calcitonina
<i>PTH</i>	Hormona da paratiróide
<i>GCCR</i>	Receptor de glicocorticóide
<i>AR</i>	Receptor de androgénio
<i>CASR</i>	Receptor sensível ao cálcio
<b>Componentes da matriz óssea</b>	
<i>COL1A1</i>	Colágeno tipo I alfa 1
<i>COL1A2</i>	Colágeno tipo I alfa 2
<i>OC</i>	Osteocalcina
<i>ON</i>	Osteãoectina
<i>OPN</i>	Osteopontina
<i>AHSG</i>	Alfa 2-HS-glicoproteína
<i>MGLAP</i>	Gla-proteína da matriz
<b>Reguladores do metabolismo ósseo</b>	
<i>TGFB1</i>	Factor beta 1 transformador de crescimento
<i>IGF1</i>	Factor de crescimento1 semelhante à insulina
<i>IL1B</i>	Interleucina-1beta
<i>IL1RN</i>	Antagonista do receptor de interleucina-1
<i>IL6</i>	Interleucina-6
<i>TNFR2</i>	Receptor do factor de necrose tumoral R2
<b>Outros</b>	
<i>APOE</i>	Apolipoproteína E
<i>CLGN</i>	Colagenase
<i>CYP19</i>	Citocromo P450
<i>DBP</i>	Proteína de ligação à vitamina D
<i>ADRB2</i>	Receptor beta-2-adrenérgico

O mapa do genoma humano através da conclusão do projecto genoma, possibilitou o estudo da associação das variabilidades genéticas humanas.

Graças aos avanços da medicina nas pesquisas científicas das bases genético-moleculares tem se conhecido melhor os mecanismos particulares a cada grupo de indivíduos que actuam na regulação do seu metabolismo e que podem proporcionar uma maior propensão para o desenvolvimento a determinadas doenças. Delmas PD. et. al. (2001).

Com esta informação é possível a detecção de factores genéticos que interferem no comportamento metabólico e fisiológico particulares a cada indivíduo ou grupo de indivíduos. Estas alterações na genética individual podem influenciar no ganho ou na perda de peso corporal, no desenvolvimento ou não de doenças provenientes do envelhecimento. Assim, através de análises laboratoriais genéticas é possível prever o risco para o desenvolvimento de diversas patologias. O mapeamento genético mostra o comportamento metabólico de cada pessoa e é realizado mediante uma simples amostra de sangue, e analisa de forma multifactorial e independente as influências das particularidades genéticas sobre determinados padrões de riscos específicos que afectam negativamente a qualidade de vida. Raisz, L.G. (2005).

Podem ser pesquisados SNPs (é a sigla para “*Single Nucleotide Polymorphism*”, que traduz as diferenças genéticas (também chamado de mutações) em relação à maioria dos indivíduos normais.) ligados a doenças vasculares, trombozes, osteoporose, neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), stress oxidativo (metabolismos dos radicais livres) e intolerância a determinados medicamentos. Seibel M.J. (2006); Raisz, L.G. (2005).

Sabendo-se que o envelhecimento biológico está ligado a processos de oxidação molecular que levam à activação de uma reacção em cadeia que pode levar até a morte celular, logo o diagnóstico precoce de qualquer propensão individual garante maior segurança e qualidade de vida na idade adulta. Raisz, L.G. (2005).

A actividade celular dos osteoblastos, osteócitos e osteoclastos é fundamental neste processo. Os osteoblastos sintetizam os precursores moleculares da matriz óssea e

regulam a sua mineralização. À medida que progride o processo de formação óssea, os osteoblastos preenchem as lacunas de reabsorção produzidas pelos osteoclastos, produzem osteóide e passam a denominar-se osteócitos. Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

O constituinte mineral mais importante do osso é a hidroxiapatite, um composto formado por cálcio e fosfato, que constitui cerca de um quarto do volume e mais de metade da massa do osso adulto normal. Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

A vitamina D e a paratormona (PTH) (a hormona paratiróide) são importantes mediadores da regulação do cálcio e a deficiência da primeira ou excesso da segunda podem conduzir a depleção mineral. A hormona da paratiróide (PTH) regula a concentração plasmática de cálcio e fósforo. Seu efeito global é o de elevar os níveis plasmáticos de cálcio, enquanto diminui os níveis de fósforo. Avioli VL, Krane SM. (1998).

Existe PTH circulante em três formas moleculares distintas: a molécula de PTH intacta, que se origina nas paratiróides e duas formas circulantes menores: fragmentos N-terminais e fragmentos C-terminais. Actualmente, há dois marcadores disponíveis para detectar PTH intacto e os fragmentos N e C-terminais. Ambos os testes podem ser usados para confirmar o diagnóstico de hiper-paratireoidismo ou hipo-paratireoidismo. Singer, F. R. (2001); Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

Cada teste também tem outras aplicações específicas. Os efeitos clínicos e diagnósticos de excesso ou deficiência de PTH relacionam-se directamente aos efeitos de PTH nos ossos e túbulos renais e à sua interacção com cálcio ionizado e vitamina D biologicamente activa. Portanto, a medição dos níveis séricos de cálcio, fósforo e creatinina com PTH sérico é útil para entender as causas e efeitos na função paratireoideana patológica. Singer, F. R. (2001); Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

A matriz extra-celular é mineralizada logo após a sua deposição, mas há uma camada fina, não mineralizada, que se mantém na superfície do osso. Nalgumas situações patológicas, a espessura e a extensão dessa camada podem aumentar ou diminuir como

por exemplo na osteomalácia, raquitismo, calo fracturário ou doença óssea de Paget. Lerouxel, E. et al. (2004).

O tecido ósseo deve possuir a rigidez necessária para suportar a carga do organismo, a flexibilidade suficiente para absorver impactos sem fracturar e a leveza adequada para permitir movimentos rápidos. Em grande parte, estas características são moduladas pela quantidade de cristais de hidroxiapatite que são depositados na tripla hélice de colagénio tipo I. Elliot-G. V. et. al. (2004).

Se o osso sofre uma desmineralização, como nalgumas situações em que ocorre aumento da reabsorção óssea, torna-se demasiado flexível, flecte demasiado durante a carga e fractura; se fica excessivamente mineralizado flecte pouco durante a carga e fractura Lerouxel, E. et. al. (2004).

Os osteoblastos, são as células-chave da formação óssea. Têm origem em células progenitoras mesenquimatosas do estroma da medula óssea, que também originam condroblastos, fibroblastos, adipócitos e miócitos. Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

Quando os osteoblastos completam a síntese da matriz óssea, cerca de 5% tornam-se achatados transformando-se em *bone lining cells* e cerca de 30% ficam aprisionados nas lacunas e transformam-se em osteócitos. Os restantes 65% dos osteoblastos não seguem nenhum destes destinos, havendo evidências substanciais indicando que morram por apoptose Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

O termo apoptose deriva do grego e significa “queda das folhas das árvores”. Este, é um processo selectivo de eliminação de células em vários sistemas biológicos e, à semelhança do processo de proliferação, a sua regulação é muito rigorosa, desempenhando um papel muito importante na homeostase (equilíbrio) e na regeneração tecidular. A apoptose, ou morte celular programada, é um acontecimento regulador fundamental durante a diferenciação do tecido ósseo Arthur C. G.; John E. H. (2005).

Os precursores osteoblásticos mesenquimatosos diferenciam-se em células pré-osteoblásticas não funcionantes e posteriormente em osteoblastos maduros, capazes de formar osso. A diferenciação acompanha-se da expressão de marcadores fenotípicos)

característicos do osteoblasto, como sejam a expressão do gene do colagénio tipo I, da fosfatase alcalina, da sialoproteína óssea e da osteocalcina. Roger D. K. (2000); Lenora J, et. al (2007). *(No âmbito da hereditariedade e da genética, o fenótipo é a característica física ou o comportamento visível de um organismo ou de um ser humano por oposição ao genótipo, que é a constituição genética dos indivíduos inscrita nos cromossomas. Os fenótipos representam uma parte muito reduzida da face visível dos genótipos, já que a maior parte dos genes existentes nos organismos não tem uma representação ou uma característica visível.)* Para que um precursor mesenquimatoso se diferencie na linhagem osteoblástica é necessária a presença de um factor de transcrição específico dos osteoblastos, o factor Cbfa1 (core binding factor a1) Lenora J, et. al. (2007).

(Factores de transcrição ou TFs são proteínas que se ligam ao ADN de células eucarióticas para permitir que haja uma ligação entre a enzima RNA-polimerase e o ADN, permitindo assim a transcrição e a futura tradução. Qualquer proteína necessária para o início da transcrição, mas que não seja parte integrante do RNA polimerase. Roger D. K. (2000); Pettersson K, et al (2004).

As proteínas desses conjuntos são classificadas em 3 tipos:

TF I - proteínas que são imprescindíveis para a ligação a RNA-polimerase I, responsáveis pela transcrição de genes que resultam em RNAs ribossomais.

TF II - proteínas que são imprescindíveis para a ligação a RNA-polimerase II, responsáveis pela transcrição de genes que resultam em RNAs mensageiros.

TF III - proteínas que são imprescindíveis para a ligação a RNA-polimerase III, responsáveis pela transcrição de genes que resultam principalmente em RNAs transportadores. Da mesma forma, essas proteínas podem inibir a transcrição.)

Os osteoblastos codificam 2 genes específicos: o factor de transcrição Cbfa1 e a osteocalcina. O factor de transcrição Cbfa 1 é o mais precoce e específico marcador da osteogénese. Roger D. K. (2000); Lenora J, et. al. (2007).

Induz a diferenciação dos osteoblastos, controla a formação óssea pelos osteoblastos diferenciados e regula a expressão da osteocalcina. Raisz, L.G. (2005).

Os ratos deficientes em Cbfa 1 possuem um esqueleto apenas formado por cartilagem pois os osteoblastos nunca se diferenciam. Roger D. K. (2000); Shuster, S. (2005). Mas estes ratos são também desprovidos de osteoclastos, o que confirma a necessidade da presença de osteoblastos para que ocorra a diferenciação dos osteoclastos. Roger D. K.g (2000); Shuster, S. (2005).

Por enquanto não são ainda conhecidos todos os factores de transcrição que controlam a expressão do Cbfa1. Sabe-se no entanto que proteínas morfogénicas do osso (BMP) podem induzir a expressão de Cbfa 1 *in vitro*, que o *Transforming Growth factor* (TGF) controla a diferenciação dos osteoblastos e modula a expressão do Cbfa 1 e que outros factores como o Fibroblast Growth Factor (FGF) também são importantes na diferenciação dos osteoblastos. Manolagas, S. C. (2000); Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

O gene da osteocalcina é expresso apenas nos osteoblastos diferenciados terminais. Para além dos factores que interferem na diferenciação osteoblástica, têm sido estudados factores que podem potencialmente interferir com a sua função. Lee AJ, Hodges JS, Eastell R. (2000).

Os osteoblastos são uninucleados e apresentam forma variável, que reflecte o nível da sua actividade celular. Nos estados maturativos tardios dispõem-se ao longo da superfície formadora do osso. Os osteoblastos sintetizam os precursores do colagénio I, que constituem 90 a 95% da matriz orgânica do osso. Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

Os osteoblastos também produzem osteocalcina, que é a proteína não colagénica mais abundante na matriz óssea, proteoglicanos e são ricos em fosfatase alcalina, uma enzima que cliva compostos fosfatos orgânicos. De Laet C, et al. (2005)

Proteína de ligação ao cálcio dependente de vitamina K. As dosagens de osteocalcina sérica provém um marcador específico não invasivo do metabolismo ósseo. A proteína contém três resíduos de aminoácido ácido gama-carboxiglutâmico (Gla), que, na presença de cálcio, promove a ligação da hidroxiapatita tendo por consequência uma concentração na matriz óssea. Lee AJ, Hodges JS, Eastell R. (2000).

A Osteocalcina (OC) é a proteína não colagénica mais abundante no osso e dentina, possui 49aa e, embora sua função específica não seja conhecida, sabe-se que é sintetizada predominantemente pelos osteoblastos diferenciados, incorporada à matriz óssea extra-celular e relacionada à mineralização da matriz osteóide. Seu gene, codificado no cromossoma 1 (1q25-q31) sofre influência directa da 1,25 dihidroxivitamina D, que estimula sua síntese. Lee AJ, Hodges JS, Eastell R. (2000).

Outra característica importante dos osteoblastos é possuírem receptores para a PTH e provavelmente também para os estrogénios. Algumas substâncias como hormonas e factores de crescimento e outros estímulos como a actividade física, exercem efeitos no osso, actuando através dos osteoblastos. Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

A formação óssea é regulada por factores hormonais sistémicos e por factores locais. A PTH, que é uma hormona que exerce predominantemente efeitos reabsortivos, quando administrada por via sub-cutânea intermitente tem a capacidade de estimular a formação óssea. Singer, F. R. (2001); Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

Este facto deve-se a uma acção anti-apoptótica sobre o osteoblasto maduro e sobre o osteócito, o que aumenta a capacidade dos osteoblastos sintetizarem proteínas matriciais. Uma grande quantidade de factores afecta as actividades relativas dos osteoblastos e dos osteoclastos. A formação do osso é favorecida por estrogéneo (e por isso a baixa dos níveis desta hormona na menopausa favorece o aparecimento da osteoporose), testosterona, calcitonina, insulina e hormona do crescimento, ao passo que a sua decomposição pelos osteoclastos é promovida pelas hormonas da tiróide, cortisol (e daí a contra-indicação de corticóides em crianças) e hormona da paratiróide. Singer, F. R. (2001); Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

A hormona paratiróide (ou paratormona) é secretada pelas glândulas paratiróides. A sua secreção é estimulada por baixas concentrações extra-celulares de  $Ca^{2+}$ . Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

A paratormona aumenta a concentração plasmática de  $Ca^{2+}$  de várias formas:

- ✓ Aumenta a actividade dos osteoclastos.
- ✓ Aumenta a reabsorção renal de  $Ca^{2+}$ .



- ✓ Estimula a formação de 1,25-hidroxivitamina D, que aumenta a absorção intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- ✓ Diminui a reabsorção renal de fosfato, o que impede os níveis de fosfato de aumentar quando a libertação de fosfato do osso aumenta.

Os corticosteróides exercem efeitos variados e complexos na formação óssea. São bem conhecidos os efeitos deletérios no osso, da corticoterapia a longo prazo, provavelmente por exercerem uma inibição da proliferação e da diferenciação dos precursores osteoblásticos e por um efeito pro-apoptótico nos osteoblastos maduros. Mas *in vitro*, o tratamento de culturas celulares de osteoblastos com glicocorticoides, estimula a actividade osteoblástica, com aumento da síntese de colagénio tipo I. Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

Os estrogénios estimulam a formação óssea por um mecanismo indirecto através da produção osteoblástica de factores de crescimento como o TGF- e o IGF-1. A insulina e a hormona de crescimento, também através do IGF-1, exercem um efeito anabolisante ósseo.

Os IGFs (IGF-1 e IGF-2) são factores de crescimento peptídicos que apresentam elevado grau de homologia estrutural com a pró-insulina e têm actividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular. Yakar S, et al. (2002). Petry CJ, et al. (2005).

Para além destes factores sistémicos, a presença de factores de crescimento locais, produzidos pelos próprios osteoblastos, podem estimular a formação óssea. A família dos TGF- é representada no tecido ósseo pelo TGF-1, TGF-2, TGF-3. Petry CJ, al. (2005).

Estes são sintetizados pelo osteoblasto, sob a forma de precursores inactivos. A concentração local de TGF- é regulada por hormonas como a PTH e os estrogénios e ainda pelas proteases existentes na membrana ondulada dos osteoclastos, que clivam a forma latente inactiva. Os TGF- estimulam a proliferação e a diferenciação dos precursores dos osteoblastos e estimulam a síntese de proteínas da matriz pelo osteoblasto maduro. Petry CJ, et al. (2005).

Deste modo, os TGF- estimulam a formação óssea e intervêm também no processo de interacção entre a formação e a reabsorção óssea. O TGF- que é libertado durante a reabsorção, participa na apoptose dos osteoclastos, constituindo um sinal para o fim da reabsorção e recruta osteoblastos para a lacuna de reabsorção, o que permite reiniciar o processo de formação. Petry et al. (2005).

Outros membros da família do TGF-, muito importantes como indutores da formação óssea, são as proteínas morfogénicas ósseas, sobretudo as BMP numeradas de 2 a 8, que estruturalmente são muito semelhantes aos TGF-1 e TGF-2. Yakar S, et al. (2002).

As BMP actuam em receptores diferentes mas com acções muito semelhantes ao TGF-, sendo potentes indutores da diferenciação osteoblástica. Actuam aumentando a expressão do factor de transcrição Cbfa1 específico do osteoblasto, que, como vimos, controla a expressão de diversos genes que codificam as proteínas da matriz. Yakar S, et al. (2002).

Outros factores importantes na regulação óssea são o IGF-1 e IGF-2, o platelet derived growth factor (PDGF), o Fibroblast Growth Factor (FGF)-1 e o FGF-2. Todos estes factores são produzidos pelos osteoblastos e actuam no micro-ambiente ósseo, estimulando a proliferação e a diferenciação dos precursores osteoblásticos ou aumentando a capacidade de síntese dos osteoblastos maduros. Mas a remodelação óssea depende da acção integrada e acoplada dos osteoblastos que formam osso e dos osteoclastos que o reabsorvem. Petry et al. (2005).

Os osteoblastos além de sintetizarem e efectuarem a deposição de proteínas da matriz extra-celular óssea, são responsáveis pela síntese e secreção de moléculas que iniciam e controlam a diferenciação dos osteoclastos. A remodelação óssea, que resulta do balanço entre a formação e a reabsorção ósseas, decorre ao longo de toda a vida e é uma função essencial do osso que assegura o equilíbrio do metabolismo do cálcio e do fósforo e também a reparação de micro-danos do osso. Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

## II - ESTADO ACTUAL DA OSTEOPOROSE

É do conhecimento geral que a população mundial está a envelhecer e que a taxa de natalidade tem vindo a diminuir, em especial na Europa.

A osteoporose afecta no mundo:

- - 200 Milhões de mulheres.
- 4 Milhões de homens, estando este último grupo a aumentar (dados do *International Osteoporosis Foundation*).

1/3 das mulheres entre os 60 e 70 anos de idade.

2/3 das mulheres com 80 anos ou mais.

### 2. 1 – Epidemiologia

#### Dados sobre o envelhecimento da população em Portugal

Em Portugal segundo os dados do INE de 2007 e pela primeira vez nesta década o número de óbitos excedeu os nascimentos. INE– Instituto Nacional de Estatística – (2007).

No total a população de Portugal é de 10.617.575 cidadão dos quais os idosos (população com mais de 65 anos) perfazem 17,4%. Os jovens com menos de 15 anos é de 15,3%, assim o índice de envelhecimento é de 114, o que significa que existem 114 idosos para 100 jovens. A OMS afirma que dentro de poucos anos a população da terra terá mais de 50 anos, afirmou Somnath Chatterji, coordenadora do estudo Global sobre o Envelhecimento e a Saúde Adulta da Organização Mundial da Saúde (OMS). Somnath, C. OMS. (2007).

Segundo números da ONU, o crescimento anual da população é de 1,14%, e existe a expectativa de que alcance os 6,6 bilhões de habitantes em Julho de 2007. Actualmente, a população mundial é composta por 28% de crianças (menores de 15 anos), 18% de jovens (de 15 a 24 anos) e 44% de população economicamente activa (de 25 a 59 anos). Além disso, os idosos (acima dos 60 anos) representam apenas 10% da população mundial. No entanto, prevê-se que o número de idosos de 60 anos irá triplicar, dos 705

milhões actuais para quase 2 bilhões em 2050. "Isto quer dizer que pela primeira vez na história, o número de pessoas idosas superará o de crianças em 2050", declarou Somnath.C. (2007)

A Europa é a região onde a população é mais velha, já que as pessoas idosas representam 21% do total, enquanto as crianças são 15%. "Em 35 anos, a Itália será o segundo país onde haverá a maior população idosa, atrás apenas da Espanha", previu Somnath.C. (2007)

As expectativas na Europa são que os idosos constituam 35% do total da população em 2050 e que na América do Norte – que actualmente é a segunda região mais velha do planeta, com 17% de idosos - alcance 27% em 2050. OMS (2007).

## **2.2 Prevalência da Osteoporose em Portugal**

De acordo com um relatório da Comunidade Europeia, no ano de 1995 ocorreram em Portugal 6040 fracturas do colo do fémur, estimando-se que este número mais do que duplicará ao longo dos próximos 50 anos. Comissão Europeia. (1995).

Mulheres:

- ✓ 500 mil mulheres portuguesas atingidas pela osteoporose.
  - Com mais de 50 anos 17%.
  - Entre os 60 e os 80 anos 60%.

Em Portugal o risco de uma mulher ter uma fractura por osteoporose ao longo da vida é de 30%, sendo que metade é de fracturas do fémur. Estima-se que ocorrerão por ano, cerca de 55.000 fracturas, com uma estadia média no hospital na ordem dos 11 dias de internamento. Cerca de 1.550 mulheres morrem por alterações vasculares e osteoporose resultantes das modificações hormonais da menopausa e por depressão (dados Direcção Geral Saúde 1997).

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE RESIDÊNCIA		TEM OSTEOPOROSE			FEZ DENSIDIOMETRIA ÓSSEA			
GRUPO ETÁRIO		N.º	%					
1	2	3	4	5	6	7	8	
<b>PORTUGAL</b>	<b>1073</b>	<b>19,5</b>	<b>26,0</b>	<b>54,5</b>	<b>15,0</b>	<b>48,3</b>	<b>36,0</b>	
De 25 a 34 anos	2	-	50,0	50,0	-	100,0	-	
De 35 a 44 anos	31	3,2	54,8	41,9	12,8	61,3	25,8	
De 45 a 54 anos	294	18,4	28,9	52,7	19,7	51,4	28,9	
De 55 a 64 anos	425	21,6	25,2	53,2	19,3	46,6	34,1	
De 65 a 74 anos	321	19,3	21,5	59,2	7,8	46,1	46,1	
<b>ÁREA METROPOLITANA DE LISBOA</b>	<b>230</b>	<b>27,0</b>	<b>22,8</b>	<b>50,4</b>	<b>26,5</b>	<b>43,9</b>	<b>29,6</b>	
De 25 a 34 anos	1	-	-	100,0	-	100,0	-	
De 35 a 44 anos	3	33,3	66,7	-	100,0	-	-	
De 45 a 54 anos	81	21,0	27,2	51,9	32,1	39,5	28,4	
De 55 a 64 anos	91	30,8	22,0	47,3	27,5	48,4	24,2	
De 65 a 74 anos	54	29,6	14,8	55,6	13,0	44,4	42,6	
<b>ÁREA METROPOLITANA DO PORTO</b>	<b>208</b>	<b>23,1</b>	<b>26,0</b>	<b>51,0</b>	<b>20,7</b>	<b>45,7</b>	<b>33,7</b>	
De 25 a 34 anos	-	-	-	-	-	-	-	
De 35 a 44 anos	3	-	33,3	66,7	-	100,0	-	
De 45 a 54 anos	50	12,0	30,0	58,0	18,0	56,0	26,0	
De 55 a 64 anos	93	31,2	24,7	44,1	29,0	40,9	30,1	
De 65 a 74 anos	62	21,0	24,2	54,8	11,3	41,9	46,8	

Figura 3: Dados INE 1997 segundo aparecimento da osteoporose I.N.E. 1997

O envelhecimento populacional é mais acentuado nas mulheres. Entre 1975 e 2008 o valor do índice de envelhecimento das mulheres aumentou de 47 para 138 idosas por cada 100 jovens, reflectindo, nomeadamente, o contínuo aumento da longevidade.

No mesmo estudo doenças como a depressão e a osteoporose eram as preocupações que mais distinguíam as mulheres, com distâncias percentuais significativas para o total da população (12,2% e 11,0%).

A doença reumática era apontada por 20,5% das mulheres e a dor crónica por 19,3%, valores significativamente superiores às proporções médias de 16% do total da população. INE (2008).

Revimos também estudos epidemiológicos, partindo de diferentes abordagens, realizados nas últimas décadas que procuraram identificar a incidência e os factores de risco para osteoporose e para as fracturas osteoporóticas.

Revimos um estudo dos investigadores, do Laboratório de Biomateriais, Instituto de Engenharia Biomédica (INEB); Sandra, F. A. et al. (2007), sobre Epidemiologia das Fracturas do Fémur em Portugal - Fracturas do Colo do Fémur versus Fracturas de Outras Localizações Não Especificadas do Fémur.

Os autores recorreram à base de dados do Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde, no período de 2000 a 2002. No caso das fracturas do colo do fémur, devido à necessidade de cirurgia e aos altos custos associados, a maioria dos pacientes recorre aos Hospitais Públicos para internamento inevitável. Sandra, F. A. et al. (2007).

Do total de internamentos por fractura do fémur foram seleccionados os registos relativos a fracturas de baixa energia em indivíduos com mais de 50 anos, e analisadas separadamente as fracturas no colo do fémur (códigos 820 e derivados da Classificação Internacional de Doenças, 9ª Revisão, Modificação Clínica CID9) das fracturas de localizações não classificadas em outra parte, ou de localizações não especificadas do fémur (CID9-MC: 821 e derivados).

Os dados obtidos pelos investigadores revelaram:

Um total de 36.846 casos, com uma média de idades de 69,1 anos (desvio-padrão (DP) 23,3), sendo 12.892 (35%) homens com idade média de 54,9 anos (DP 27,4), e 23.954 (65%) mulheres com idade média 76,7 anos (DP 16,2). A taxa de incidência bruta no período, por 100,000 entre os homens foi de 257 (IC 256-258), enquanto para mulheres foi 447 (IC 445-449).

As fracturas de baixo impacto e em indivíduos com mais de 50 anos ocorrem maioritariamente no colo e não noutras localizações do fémur, este facto vem confirmar a ligação consensual entre a osteoporose e as fracturas do colo do fémur.

Revimos também outro estudo, publicado em 2009 cujos objectivos foram estimar a incidência das fracturas osteoporóticas do fémur proximal (FFP) na população portuguesa e determinar os seus factores de risco. Os autores José A. C. et. al. (2009) (*pertencem ao respectivos serviços de: Serviço Reumatologia, Hospital Conde de Bertiandos – Ponte de Lima e Serviço de Ortopedia, Hospital de Santa Luzia – Viana do Castelo, ambos pertencendo à Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE., e*

*Departamento de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*) efectuaram um Estudo de observação onde foram incluídos todos os doentes com idade igual ou superior a 65 anos, internados devido a FFP de baixo impacto no Centro Hospitalar do Alto Minho, esse estudo estendeu-se durante o período de um ano e realizou-se de 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2007.

Os Autores aplicaram um questionário estruturado e realizaram densitometria óssea no antebraço como forma de avaliação da densidade mineral óssea (DMO). Os resultados e conclusões deste estudo foram: O inquérito foi realizado em 175 doentes. A idade média foi de 79,6 +/- 7,8 anos no sexo masculino e 81,5 +/- 7,0 no sexo feminino. A densitometria foi realizada em 69,9% dos doentes (t-score <sup>2</sup> 2,5 SD em 64,2% dos homens e 68,2% das mulheres). A taxa de incidência na população total foi 351/100.000 pessoas-ano (154 no sexo masculino e 481 no sexo feminino), situando-se acima das referidas na literatura publicada em Portugal. A maioria das fracturas foi atribuída pelos doentes a quedas acidentais.

As co-morbilidades nesta população foram frequentes. Constatou-se uma grande percentagem de doentes com hábitos alcoólicos e sedentarismo, assim como uma elevada prevalência de factores de risco para quedas. Nesta população as FFP foram frequentes. A maioria ocorreu em doentes do sexo feminino, com idade mais avançada e com critérios densitométricos de osteoporose, sobretudo como consequência de quedas. Verificou-se uma prevalência elevada de factores de risco, quer para quedas, quer para osteoporose. Os cuidados ortopédicos, que influenciam o prognóstico destes doentes, estavam num nível acima da média, nomeadamente em relação ao número de cirurgias e média de internamento. José A. C. et. al. (2009).

O conhecimento desta realidade revela que continua a haver carências importantes nos cuidados prestados à população geriátrica, assim como a importância da instituição atempada de atitudes preventivas.

### III – OSTEOPOROSE

Definição: A osteoporose é uma doença sistêmica que por si só não causa sintomas, caracterizada por uma diminuição da massa óssea por unidade de volume, sem redução significativa do quociente entre a fase mineral e orgânica, nem alterações qualitativas da matriz. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2001).

É caracterizada por uma densidade mineral óssea (DMO) diminuída e alterações da micro-arquitetura e da resistência ósseas que causam aumento da fragilidade óssea e, conseqüentemente, aumento do risco de fracturas.

Se não for prevenida precocemente, ou se não for tratada, a perda de massa óssea vai aumentando progressivamente, de forma assintomática, sem manifestações, até à ocorrência de uma fractura. Johnell O, Kanis JA. (2006).

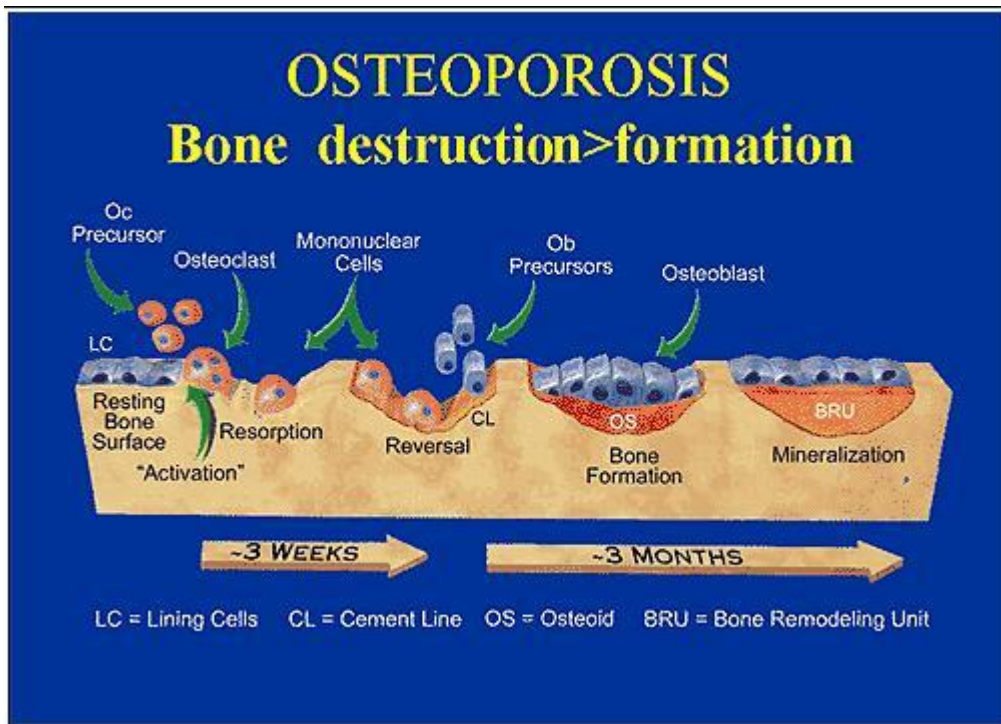


Figura 4: Processo bone Turnover Fonte: [img.medscape.com/.../2001/605/schnitzer.fig2.gif](http://img.medscape.com/.../2001/605/schnitzer.fig2.gif)



Clinicamente, trata-se de uma doença silenciosa, cujo diagnóstico se faz, em muitas situações, quando ocorre a fratura.

Por outro lado, o aparecimento de uma fratura aumenta o risco de sofrer novas fraturas, independentemente da massa óssea. Giangregorio L. et. Al . (2006).

O que caracteriza as fraturas osteoporóticas é ocorrerem com um traumatismo mínimo, que não provocaria fratura, de um osso normal. Também se chamam, por isso, fraturas de fragilidade. Aspenberg P. (2005) ; Johnell O, Kanis JA. (2006).

A osteoporose decorre de um desequilíbrio entre as células que produzem a substância óssea (fase que se designa por formação) e as células que destroem a substância óssea (reabsorção), ou seja, as células que se encontram envolvidas no ciclo normal renovação (designada por remodelação) do osso Kobayashi T, Kronenberg H. Minireview (2005).

A definição da osteoporose, ditada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é sinónimo de Densidade Mineral Óssea (DMO) Diminuída e baseia-se essencialmente na quantificação da densidade mineral óssea (DMO) avaliada por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) (a Dual Energia Absortometria de Raio X, é a tecnologia mais utilizada para medir o grau de osteoporose.

Este método possibilita medir a densidade mineral óssea (DMO).

Dois feixes de raios X com diferentes níveis de energia são dirigidos aos ossos do paciente.

É então avaliado o grau de absorção dos tecidos moles, quando este valor é subtraído, a DMO pode ser determinada a partir da absorção de cada feixe de ossos). (Tabela I). National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2001); Elliot-G. V. et. al. (2004).

**Tabela I. Classificação OP OMS**

<b>Crítérios de diagnóstico*</b>	<b>Classificação</b>
$T \geq -1$	Normal
$-2,5 < T < -1$	Osteopenia (baixa massa óssea)
$T \leq -2,5$	Osteoporose
$T \leq -2,5$ + fratura de fragilidade	Osteoporose grave

**\* Classificação da OMS baseada no índice T (T-score)  
O índice T indica o número de desvios padrão acima ou abaixo da média de densidade de massa óssea do adulto jovem**

Figura 5: Classificação Osteoporose OMS – critérios de Diagnóstico

De acordo com esta classificação, Osteoporose significa Densidade Mineral Óssea (DMO), medida por DEXA da coluna lombar ou do colo do fémur, correspondente a um índice  $T < -2,5$ , sendo o índice T a expressão em desvios-padrão da DMO do indivíduo em estudo por comparação com a DMO de um grupo jovem do mesmo sexo, correspondente ao grupo etário no pico de massa óssea. Elliot-G. V. et. al. (2004).

Esta definição é válida para mulheres caucásicas pós-menopáusicas. Nas mulheres pré-menopáusicas com factores de risco major para fracturas, deve ser utilizado o índice  $Z < -2$  para definição de OP (índice Z, expressão em desvios-padrão da DMO do indivíduo em estudo por comparação com a DMO de um grupo com a mesma idade e sexo).

Nos homens com idade igual ou superior a 65 anos aceitam-se os valores de índice  $T < -2,5$  para classificação de OP. Nos homens com idades compreendidas entre os 50 e os 65 anos recomenda-se que o diagnóstico de OP seja estabelecido quando, para além do

índice  $T < -2,5$ , existirem outros factores de risco para fractura. Bonnick SL, Shulman L. (2006).

As mulheres pré-menopáusicas saudáveis e os homens saudáveis com idade inferior a 50 anos, sem factores de risco, não preenchem critérios para efectuar DEXA e o resultado desta não deve ser utilizado como critério para definir OP. Os critérios para definição de OP estão a ser revistos e reformulados pela OMS, de forma a integrar outros factores para além dos densitométricos. Baim S, et. al. (2008).

### 3.1 Classificação da Osteoporose

A osteoporose pode classificar-se num dos seguintes três grupos:

- **Osteoporose juvenil idiopática**

- Pouco frequente e de causa desconhecida
  - Em crianças e adultos jovens sem perturbações hormonais nem carências de vitaminas, e que não apresentam qualquer razão óbvia para ter ossos débeis. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. (2004).

- **Osteoporose primária**

Quando não há uma patologia subjacente que justifique a sua ocorrência. Resulta, em princípio, da diminuição de estrogénios após a menopausa e/ou da aquisição insuficiente de massa óssea durante a fase de crescimento do indivíduo.

**Sub-tipos:**

- Pós-menopáusica (tipo 1)  
Surge devido à falta de estrogénios. Este ajuda a regular o fornecimento de cálcio aos ossos.

Ocorre em mulheres entre os 51 e os 75 anos, podendo em alguns casos começar antes ou depois destas idades.

Nem todas as mulheres têm o mesmo risco:

- Etnias, branca e oriental mais (+++).

- Etnia negra menos (-).

- Osteoporose senil (tipo 2).

É considerada senil porque se manifesta em pessoas de idade avançada, em geral com mais de 70 anos.

Resulta de:

- Uma deficiência de cálcio relacionada com a idade.
- Um desequilíbrio entre a velocidade de degradação e de regeneração óssea.

- **Osteoporose secundária**

Quando a perda óssea é secundária a uma doença, a um distúrbio alimentar ou a medicação. National Institutes of Health - Consensus Development Conference Statement (2001).

- Afecta menos de 5% das pessoas que sofrem de osteoporose.
- Pode surgir em qualquer idade e nos dois sexos, porque é causada por factores externos.

### **Osteoporose juvenil idiopática**

É pouco frequente e de causa desconhecida. Geralmente a osteoporose juvenil é assintomática, podendo ter como primeira manifestação as fracturas após traumatismos minor durante as actividades de vida diária.

Os locais de fractura mais frequentes são os ossos longos e as vértebras. Na observação podem ser evidentes alterações do desenvolvimento estaturó-ponderal e alterações músculo-esqueléticas, como a cifose dorsal. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. (2004).

A massa óssea habitualmente é avaliada pela DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. (2004). Baim S. (2008).

Nas crianças deve ser tido em conta a maturidade esquelética, o desenvolvimento estatura-ponderal, a etnia, o estadio da puberdade, para que a interpretação da DEXA seja apropriada<sup>1</sup>. O T-score não serve para diagnóstico devendo ser utilizado o Z--score. São considerados anormais, valores inferiores a -1 e que a criança tem OP quando este é inferior a -2. Baim S. (2008).

A Osteoporose Juvenil Idiopática é uma doença rara que pode surgir entre os 8 e os 14 anos e afecta principalmente o sexo masculino. Kulkarni M L, Keshavamurthy KS. (2004).

Foi descrita por Dent e Friedman (Dent-Friedman syndrome) que a diferenciaram da osteogénese imperfeita e de outras formas de osteoporose juvenil. Kulkarni M L, Keshavamurthy KS. (2004).

É desconhecida a sua etiologia e o seu diagnóstico é difícil. A doença tem um curso agudo, geralmente durante um período de 2 a 4 anos. As manifestações clínicas podem ser inespecíficas e variam consoante o grau de osteoporose. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. (2004).

Para além das fracturas dos ossos longos e de vértebras pode existir consolidação de fracturas com osso de baixa densidade. Kulkarni M L, Keshavamurthy KS. (2004); Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. (2004).

As artralguas dos joelhos e tornozelos são frequentes, podendo ainda surgir lombalgia associada ou não a fractura vertebral. Nos casos mais graves com envolvimento dos membros inferiores verifica-se dificuldade na marcha. As fracturas consecutivas das metáfises de ossos longos podem originar deformidade óssea permanente. Pode verificar-se aparecimento de deformidade de todas as vértebras dorsais e lombares como consequência de múltiplas fracturas vertebrais. Baim S. (2008).

Após a maturidade do esqueleto verifica-se frequentemente a cura da doença, sendo o prognóstico favorável. Nos casos ligeiros a moderados os doentes podem permanecer com uma cifose ligeira, baixa estatura e deformidades ósseas secundárias às fracturas. A doença mais grave pode ser incapacitante para as actividades de vida diária. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. (2004).

### **3.2 A Osteoporose primária**

A causa principal da osteoporose primária é a deficiência de estrogénios (hormonas femininas). Na osteoporose Pós-menopáusicas, a perda óssea acelerada deve-se à deficiência de estrogénios que ocorre na altura da menopausa e é agravada pela idade, afectando todo o esqueleto. A deficiência de estrogénios é a causa mais importante de osteoporose na mulher Pós-menopáusicas.

Na mulher jovem, saudável, a formação e a reabsorção ósseas estão em equilíbrio, mantendo-se a massa óssea constante. Na mulher pós-menopausa a reabsorção óssea predomina, pelo que se verifica perda da massa óssea e redução da resistência óssea conduzindo, por fim, à osteoporose e às fracturas. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2008).

Após a menopausa, os ovários deixam de produzir estrogénio. A diminuição de estrogénios circulantes promove a perda acelerada de osso das seguintes formas:

- Pelo aumento da reabsorção óssea.
- Pela diminuição da formação de osso.

A perda de massa óssea é mais acentuada nos 3-6 anos após a menopausa. Após a perda acelerada inicial, a perda óssea diminui lenta e gradualmente até aos valores verificados antes da menopausa.

A perda óssea verificada nos primeiros anos após a menopausa tem a sua maior repercussão ao nível do osso trabecular (osso constituído por finas lamelas que se entrecruzam, dando a este tipo de osso uma textura esponjosa, ao mesmo tempo leve e resistente ao choque) que existe predominantemente nas vértebras e punhos. Por isso, as primeiras fracturas osteoporóticas numa mulher costumam ocorrer nas vértebras ou nos punhos. Como a ocorrência dum fractura vertebral está associada a

um aumento significativo do risco de novas fracturas e da morbilidade que lhes está associada, é importante a intervenção precoce para prevenção da primeira fractura vertebral.

Uma vez que as fracturas vertebrais são altamente preditivas do risco de fracturas futuras e da morbilidade associada, é importante a intervenção precoce para prevenção da primeira fractura vertebral. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2008); Dawson-H. B, et al. (2008).

### **3.3 - A Osteoporose secundária**

Quer no homem, quer na mulher, a osteoporose e o aumento do risco de fracturas podem ocorrer como consequência de diversas situações clínicas:

- Doenças genéticas.
- Hipogonadismo (défice de hormonas sexuais).
- Doenças endócrinas (hormonais).
- Doenças gastro-intestinais.
- Doenças hematológicas (doenças do sangue).
- Doenças auto-imunes (como a artrite reumatóide).
- Deficiências nutricionais.
- Distúrbios alimentares.
- Alcoolismo. Kanis JA. et al. (2005)
- Doenças crónicas sistémicas, tais como doença renal grave.

O tecido ósseo está em permanente processo de renovação sediada nas unidades de remodelação óssea. A formação de osso é mediada pelos osteoblastos, derivados de células pluri-potenciais mesenquimatosas da medula óssea. Arthur C. G., John E. H. (2005).

A evolução da massa óssea depende do equilíbrio entre as taxas de formação e reabsorção que, por sua vez, estão dependentes de um complexo mecanismo de controlo envolvendo uma ampla variedade de factores sistémicos e locais. Este equilíbrio é variável ao longo da vida. Arthur C. G., John E. H. (2005).

A massa óssea aumenta exponencialmente ao longo da infância e juventude até atingir, cerca dos 20 a 30 anos de idade, um máximo designado por "pico de massa óssea". Este valor mantém-se aproximadamente constante até à menopausa na mulher e aos 50 a 60 anos no homem. Reginster JY, et al. (2001).

No sexo masculino, inicia-se então uma perda paulatina de massa óssea à taxa aproximada de 0,5 a 1% por ano. Este decréscimo, cujos mecanismos não estão completamente esclarecidos, tem sido associado com a senescência e consequente redução da absorção intestinal de cálcio e da produção de vitamina D, bem como com a diminuição da actividade física e diminuição progressiva dos níveis circulantes de hormonas sexuais. Manolagas, S. C. (2000), Harada, S. & Rodan, G.A (2003).

No sexo feminino, a menopausa dá início a um período de perda acelerada de massa óssea, que pode atingir os 2 a 3% por ano e que se deve à perda súbita do efeito trófico essencial que os estrogénios exercem sobre o osso. Reginster JY, et al. (2001).

Esta fase estende-se por cerca de dez anos, reduzindo-se então a taxa de perda óssea para níveis semelhantes aos observados em homens. Sandra F. A., et. al. (2007).

No idoso, e muito especialmente na mulher pós-menopausa, tanto a formação como a reabsorção óssea estão muito aumentadas em comparação com os indivíduos jovens. Prevalece, contudo, a reabsorção, o que resulta em perda progressiva da massa óssea e consequente aumento do risco de fractura. José A. C. et. al. (2009).

Esta "evolução natural" pode, naturalmente ser perturbada por uma variedade de factores e circunstâncias patológicas que determinem alterações da regulação homeostática do metabolismo ósseo e do balanço fósforo/cálcio.

Estes factores poderão conduzir a perda acelerada de massa óssea quando ocorrerem no adulto, podendo resultar em osteoporose. Importa contudo sublinhar que o seu efeito é particularmente pernicioso quando actuam durante a fase de deposição óssea acelerada da juventude já que condicionarão, em definitivo, o pico de massa óssea atingido aquando da maturação esquelética Reginster JY, et al. (2001); José A. C. et. al (2009).



Naturalmente, quanto mais baixo for este valor, mais exposto estará o indivíduo a atingir valores osteoporóticos de massa óssea com o avançar da idade. Na realidade, muitos doentes não chegam a atingir valores normais de massa óssea na juventude.

A actividade metabólica do osso é substancialmente mais elevada no osso trabecular (predominante na coluna e rádio distal do que no cortical (predominante no colo do fémur e rádio proximal). Este facto justifica que a maior parte das circunstâncias patológicas favorecedoras de osteoporose, bem como a menopausa e o envelhecimento, resultem em perda predominantemente trabecular. Raisz, L.G. (2005).

A osteoporose é uma enfermidade crónica que ocorre, quando a taxa de degradação óssea dos osteoclastos excede a sua formação.

Recentes estudos epidemiológicos tem sugerido que a incidência de osteoporose pós-menopausa é menor na Ásia que no ocidente. Uma das possíveis explicações para esta diferença se baseia na elevada ingestão de produtos de soja, ricos em isoflavonas, pelas mulheres asiáticas Martin, A. R., et. al (2002).

O efeito das terapêuticas anti-osteoporóticas é também mais acentuado no osso trabecular.

Qualquer que seja o mecanismo, a osteoporose aumenta o risco de fracturas, especialmente na coluna, colo do fémur, e antebraço. Estas fracturas resultam em acentuado sofrimento e considerável mortalidade, bem como em custos económicos e sociais elevadíssimos. Martin, A. R., et. al.(2002).

### **3.4 Factores de Risco**

- A Idade (com que se iniciaram os sintomas).
- Índice de Massa Corporal) (contínuo).
- Estatuto sobre o tabaco:
  - Não fumador.
  - Pequeno fumador.
  - Fumador moderado.

- Grande fumador.
- ✓ Pequeno Fumador (<10 cigarros/dia).
- ✓ Fumador moderado (10-19 cigarros/dia).
- ✓ Grande Fumador (20 ou + cigarros/dia) Dawson-H. et al. (2008).

### **Métodos de avaliação -Townsend (Pontuação por privação material)**

A pontuação Townsend analisada composta por quatro variáveis dos censos;

- Percentagem de desemprego -% .
- Residentes economicamente activos, com idade 16-e os 64 que estejam desempregados.
- Percentagens de posse de carro -% dos domicílios particulares que não possuem um carro.
- Percentagem de Ocupação pelo dono -% dos domicílios não ocupados proprietário.
- Percentagem de Superlotação de ocupação (mais de 1 pessoa por quarto) -% dos domicílios particulares com mais de 1 pessoa por quarto.
- Historial de parentesco com casos de osteoporose ou fractura de anca num parente em primeiro grau (variável binária – Sim/Não).
- Diagnóstico da doença cardiovascular no início do estudo (variável binária – Sim/Não).
- Registo de uso de álcool (nenhum, trivial <1 unidade/dia, light 1-2 unidades/dia, médio 3-6 unidades/dia, Forte 7-9 unidade/dia, muito forte > 9 unidade/dia).
- Diagnóstico de artrite reumatóide (variável binária – Sim/Não).
- Diagnóstico tipo de diabetes (variável binária – Sim/Não).
- Diagnóstico de asma (variável binária – Sim/Não).
- Historial de quedas (variável binária – Sim/Não).
- Diagnóstico de doença crónica fígado (variável binária – Sim/Não).
- Diagnóstico de doença gastro-intestinal (como a doença de Crohn's, Colite Ulcerativa, doença celíaca, esteatorreia,") (variável binária – Sim/Não).
- Diagnóstico de outras doenças endócrinas (variável binária – Sim/Não).
- Pelo menos duas prescrições com corticosteróides sistémicos nos 6 meses anteriores (variável binária – Sim/Não).

- Pelo menos duas prescrições com anti-depressivos nos 6 meses anteriores (variável binária – Sim/Não).
- Pelo menos duas prescrições de HRT (na mulher) nos 6 meses anteriores.
- Sintomas de Menopausa - incluindo secura vaginal ou afrontamentos Dawson-H. et al. (2008).

De acordo com Brown JP, Josse RG (2002) os factores de risco mais importantes para a osteoporose são:

- ✓ Idade superior a 65 anos.
- ✓ Fractura vertebral anterior.
- ✓ Fractura de fragilidade depois dos 40 anos.
- ✓ História de fractura da anca num dos progenitores.
- ✓ Terapêutica corticóide (cortisona) por via oral ou injectável com mais de 3 meses de duração.
- ✓ Menopausa precoce (< 40 anos).
- ✓ Hipogonadismo (défice de hormonas sexuais).
- ✓ Hiperparatiroidismo primário.
- ✓ Propensão para quedas aumentada.

Como factores de risco menos importantes para a osteoporose, os mesmos autores Brown JP, Josse RG (2002) indicam:

- Artrite reumatóide.
- História de hipertiroidismo clínico.
- Terapêutica crónica com anti-epilépticos.
- Baixo nível de cálcio na dieta.
- Tabagismo (fumador).
- Consumo excessivo de cafeína (> 2 chávenas por dia).
- Consumo excessivo de bebidas alcoólicas.
- Baixo peso (índice de massa corporal menor do que 19 kg/m<sup>2</sup>).
- Perda de peso superior a 10% relativamente ao peso do indivíduo aos 25 anos.
- Imobilização prolongada.

## **Factores de risco para fracturas osteoporóticas**

A investigação clínica identificou diversos factores de risco para a ocorrência de fracturas osteoporóticas para além duma DMO reduzida. Embora alguns desses factores de risco contribuam para uma DMO baixa, eles estão associados a um aumento do risco de fracturas independentemente desse efeito sobre a DMO. Singer, F. R. (2001); Martin, A. R., et. al, (2002).

Factores de risco não alteráveis:

- ❖ Idade avançada.
- ❖ História de fractura em idade adulta.
- ❖ História de fractura em parente de 1º grau.
- ❖ Raça caucasiana.
- ❖ Sexo feminino.
- ❖ Demência.
- ❖ Mau estado geral de saúde (não prevenível).

Factores de risco que podem ser alterados:

- Fumador. Vestergaard P, Mosekilde L. (2008).
- Baixo peso corporal.
- Deficiência em estrogénios.
- Reduzida ingestão de cálcio/vitamina D.
- Alcoolismo.
- Visão diminuída.
- Quedas recorrentes.
- Actividade física inadequada.
- Mau estado geral de saúde (prevenível).

O risco associado a estes factores de risco é aditivo, i.e quanto mais factores de risco um indivíduo tiver, maior o risco de vir a sofrer fracturas osteoporóticas. A identificação dos indivíduos com risco mais elevado de desenvolver osteoporose e fracturas permite o diagnóstico precoce e, portanto, uma intervenção atempada. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement –(2001).

## **IV - A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é um termo genérico para um grupo de distúrbios inflamatórios crónicos de etiologia desconhecida envolvendo o tracto gastrointestinal. Ardizzone S. (2003); Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2004).

### **Etiopatogénese**

A etiopatogenia da osteoporose secundária na DII não está bem esclarecida, no entanto, vários factores podem estar implicados: susceptibilidade genética, má absorção de cálcio e vitamina D, desnutrição, redução da actividade física, défice de estrogénios e androgénios, ressecção do intestino delgado, esta multiplicidade de factores, sugere uma origem multifactorial. Hernandez-D. S., Rodriguez LA (2001).

### **4.1 Os Diversos Tipos de DII**

As principais doenças que estão englobadas nestes parâmetros são:

- Doença de Crohn (DC).
- Colite Ulcerosa (CU).
- Colite Indeterminada.

Estas doenças inflamatórias crónicas idiopáticas são caracterizadas por exacerbações esporádicas interpoladas com períodos de remissão de duração variável que diferem essencialmente em dois aspectos gerais: a localização anatómica e o grau de envolvimento da parede do intestino. Geboes K. (2001).

### **4.2 Mecanismos fisiopatológicos da DII.**

O mecanismo patogénico da inflamação intestinal tem três componentes:

- 1) Alteração da barreira epitelial.
- 2) Acesso de antigénios luminiais à lamina própria.
- 3) Resposta imunológica alterada.

As células epiteliais formam uma barreira à microflora do lúmen intestinal e a diversos antigénios, regulando a resposta imunológica da mucosa.

As células epiteliais podem ser perspectivadas como causa) ou factor contributivo de colite As células epiteliais têm a capacidade de produzir interleucinas, reagindo contra antigéneos. Estas interleucinas libertadas tem o papel de recrutar linfócitos ao espaço peri-epitelial desempenhando, assim, a primeira linha de defesa. Goldman L., Bennett J. C. Cecil (2000).

### **4.3 Doença de Crohn**

No que concerne à etiologia da doença de Crohn, embora ainda hoje se desconheça com clareza a sequência de eventos que desencadeiam a DII foi comprovada a sua susceptibilidade genética. Lewis NR, Scott BB. (2007)

Esta, pode ser influenciada pela flora microbiana, célula epitelial, as bactérias e a resposta imunológica inata parecem estar intrincadamente envolvidas Evans S, Ciclitira PJ. (1999); Ardizzone S., Bianchi P. G. (2002).

A doença de Crohn, devido à possibilidade de atingir todo o tubo digestivo, tem classificações com uma base anatómica conforme com o segmento intestinal doente.

- ✓ Ileocolite – íleo terminal.
- ✓ Jejunoileíte – Jejunio.
- ✓ Colite de crohn – cólon.
- ✓ Doença perianal – ânus.

Pode também ser só ileal, jejunal, e assim sucessivamente, conforme o órgão atingido. Contudo é mais frequente no cólon e íleo terminal. Hanauer SB. (2001).

#### **4.3.1 Manifestações Clínicas da doença de Crohn**

As manifestações clínicas da doença de Crohn são muito variáveis dado o envolvimento transmural e a variabilidade da extensão da doença. A doença evolui, caracteristicamente, por períodos de agravamento e remissão.

Fadiga, diarreia prolongada com dor abdominal, perda de peso e febre, com ou sem sangramento, são as características da doença de Crohn, no entanto, estima-se que cerca de 10% dos doentes não têm diarreia. Hanauer SB. (2001); Geboes K. (2001).

Alguns doentes podem apresentar-se com fístulas abdominais ou um abscesso. Que podem ter diversas características clínicas, dependendo da sua localização e gravidade. O fraco crescimento é comum em crianças e pode ser visto antes das outras características da doença se tornarem evidentes.

### **Manifestações mais frequentes:**

- ✓ Afecta qualquer parte do TGI.
- ✓ Afecta todas as camadas da parede intestinal.
- ✓ Lesões granulosas descontínuas.
- ✓ Região + afectada: íleo terminal (3/4 dos doentes).
- ✓ Íleo distal e cólon 40-60%.
- ✓ Só cólon 25-30%.
- ✓ Só intestino delgado 15-30%.
- ✓ Recto normalmente poupado.

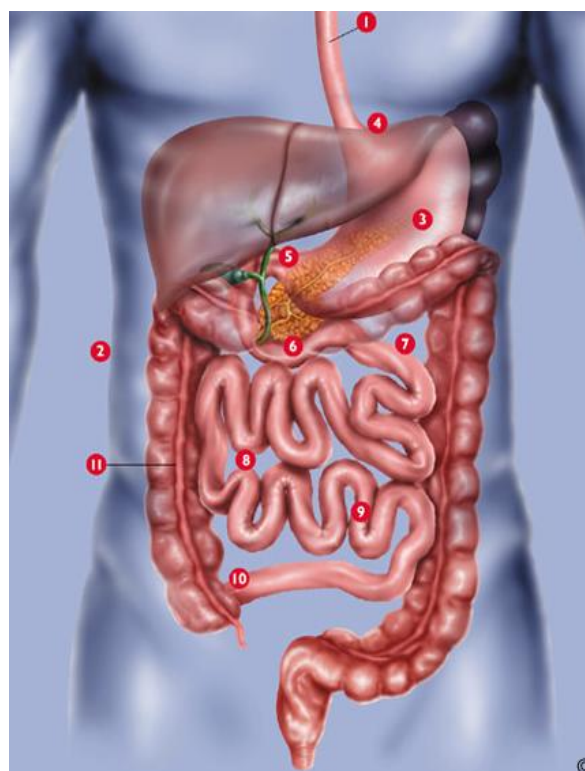


Figura 6: O Sistema digestivo Fonte: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra Anatomofisiologia Humana II

### **Sintomas:**

- Dor na fossa ilíaca direita: tipo cólica intermitente, normalmente motivada por crises de sub-occlusão devido a estenoses.
- Perda de peso.
- Febre.
- Lesões anais: quase exclusivas da D.C.
- Fissuras.

- Fístulas.
- Abscessos.

#### 4.3.2 Manifestações sistêmicas

- Anemia
  - Ferropénica (devido a hemorragias).
  - Megaloblástica (deficit de absorção de Vitamina B12 no íleo terminal).
  - Mista.
- Esteatorreia (devido à má absorção de vitaminas lipossolúveis no intestino delgado).
- Hipoproteinémia.
- Avitaminoses (Vit. C, complexo B e vit. Lipossolúveis).
- Alterações hidroelectrolíticas (diminuição do cálcio e potássio).
- Atraso do crescimento e do desenvolvimento sexual.
- Osteoporose.
- Má absorção de lactose.
- Manifestações extra-intestinais.

#### Menos frequentes:

- ✓ Diarreia.
- ✓ Hemorragias: rectorragias e melenas.
- ✓ Náuseas e vômitos: causadas por crises de sub-oclusão quando há lesões mais altas.
- ✓ Oclusão intestinal.
- ✓ Perfuração.

#### 4.3.4 Factores Genéticos

Raça: Os Judeus têm maior predisposição/Negros têm menor probabilidade de contrair a doença de Crohn.

Pessoas com parentes de 1º grau com DC têm um risco 4-20 vezes maior



Cromossomas 12 e 16: contem genes que conferem uma maior susceptibilidade.

HLA : alguns tipos conferem maior susceptibilidade (ex: DQB1, DRB1)

pANCA (anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos). Lichtenstein GR, et. al (2006).

Mutação no gene NOD2/CARD15 pode originar a DC. Este é expresso predominantemente em macrófagos.

O conhecimento sobre as bases genéticas da doença de Crohn dá-nos a possibilidade de poder descobrir qual o mecanismo primário fundamental ao seu desenvolvimento. Lichtenstein GR, et. al. (2006).

A identificação do gene de susceptibilidade tem provado ser uma base real de suporte, para a investigação da interacção entre hospedeiro e o ambiente que culminam na inflamação crónica. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2004).

O gene envolvido na imunidade inata pertence à família de um certo modelo de receptor de reconhecimento localizado intra-celularmente que é expresso pela linhagem de monócito-macrófago (incluindo as células dendríticas) e granulócitos, células presentes na lesão da doença de Crohn e que envolvem o granuloma em formação. Garner P, Dart C, Delmas PD. (1999)

Inicialmente, lipopolissacárides são considerados como componentes da bactéria reconhecidos pelo NOD2/CARD15, mas trabalhos recentes tem concluído que um componente do peptidoglicano associado às bactérias atinge o lipopolissacáride. Ogura Yet al. (2001)

A identificação do locus como NOD2 (núcleo de oligomerização de domínio 2), possibilitou identificá-lo como cápsula de recrutamento de domínio proteico 15 (CARD15) pelo Comité de Nomenclatura Internacional, como o 1º gene de susceptibilidade genética para doença de Crohn, este conhecimento, representa um passo importante para o entendimento ao nível imunitário e genético de doença inflamatória intestinal. N. K. Arden, C. Cooper (2002).

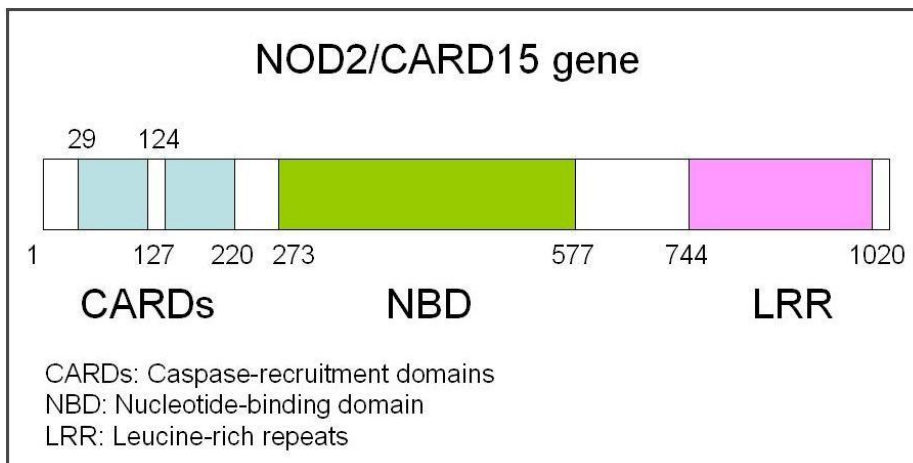


Figura7 : NOD2/CARD15 gene Fonte: [upload.wikimedia.org/.../en/3/33/NOD2\\_CARD15.jpg](http://upload.wikimedia.org/.../en/3/33/NOD2_CARD15.jpg)

Ogura et al (2001) reconhecem o NOD2/CARD15 como sendo o gene potencial base para doença de Crohn. O gene explica cerca de 20% da susceptibilidade genética.

As mutações do CARD15 ocorrem em 30-50% dos pacientes com doença de Crohn em comparação com 70-20% de controles saudáveis. Cooper, G.M. & Hausman, R.E. (2007)

Os três alelos de risco R702W, G908R e 100fsInsC delNOD2 associados à susceptibilidade para a doença de Crohn têm demonstrado uma significativa heterogeneidade entre diferentes grupos étnicos e povos, com variações regionais em toda a Europa. Nusse R. (2003).

Em populações não caucasianas tem sido registado o aumento da incidência da doença de Crohn, mas este efeito não parece ser uma consequência da mudança de NOD2. A análise do genótipo / fenótipo mostraram uma associação com a localização da doença ileal e uma maior incidência de fenótipo fibrostenotic. Pettersson K, et. al (2004).

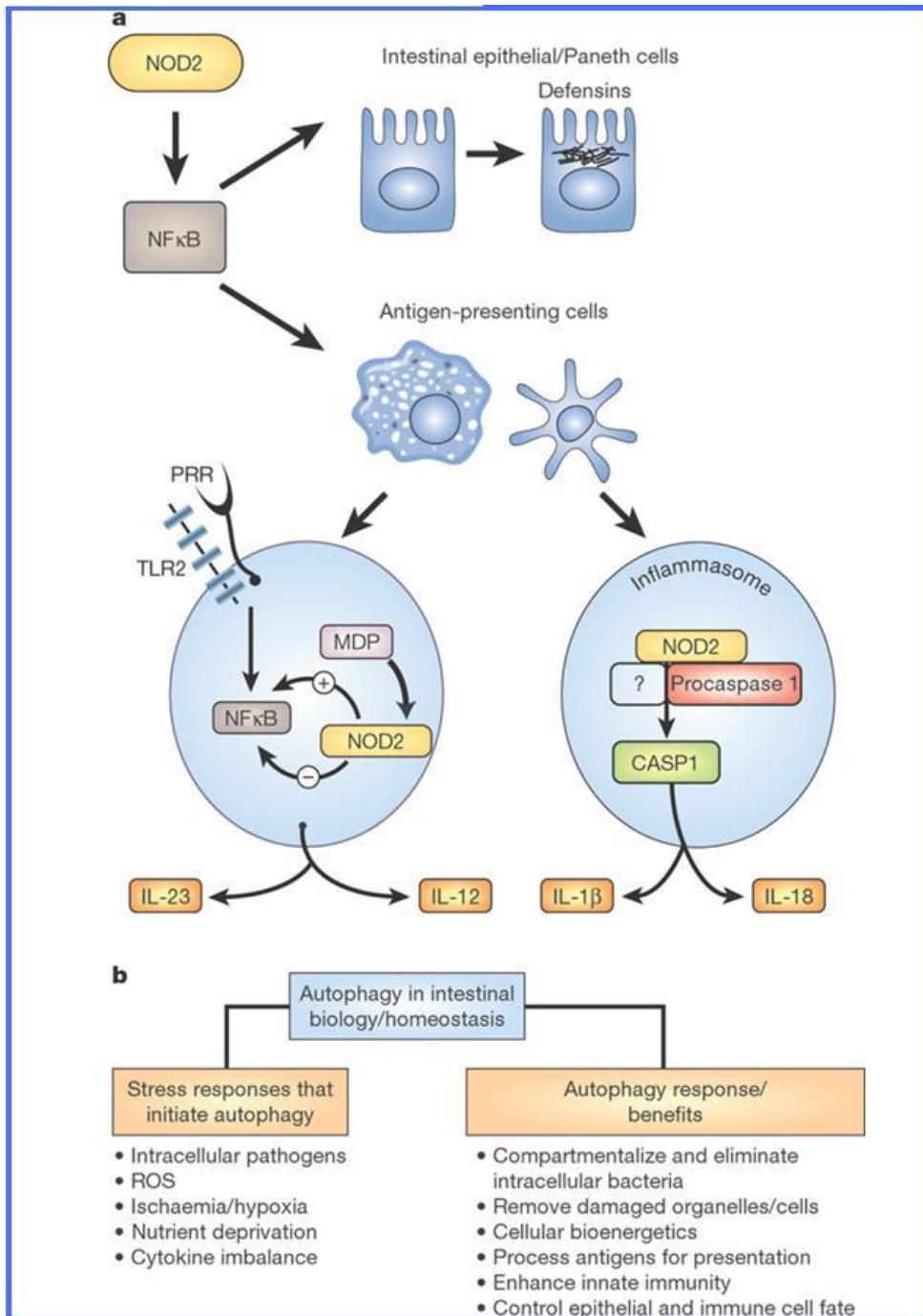


Figura 8: Several IBD susceptibility gene products modulate host-cell functional response to microbial flora Fonte jpg - [www.nature.com/.../images/nature06005-f3.2.jpg](http://www.nature.com/.../images/nature06005-f3.2.jpg)

O gene 12-exão NOD2/CARD15 codifica uma proteína intracelular, composta por 1040 aminoácidos que apresentam algumas funções de domínio: 2 cápsulas de recrutamento de domínio (CARD15 e CARD2), um nucleotídeo de ligação de domínio (NBD), e uma leucina de domínio de repetição rica (LRR). Pettersson K, et. al. (2004).

A identificação das variantes de CARD15, são factores de susceptibilidade para doença de Crohn que limitam o entendimento da patogénese da doença.

CARD15 tem fornecido uma explicação para alguns dos fenómenos observados entre famílias e irmãos, permitindo a realização de vários estudos voltados para a patogénese.

A localização da doença ileal possibilita a expressão selectiva nas células de Paneth e a regulação da defesa anti-bacteriana. Petry CJ, et al. (2005).

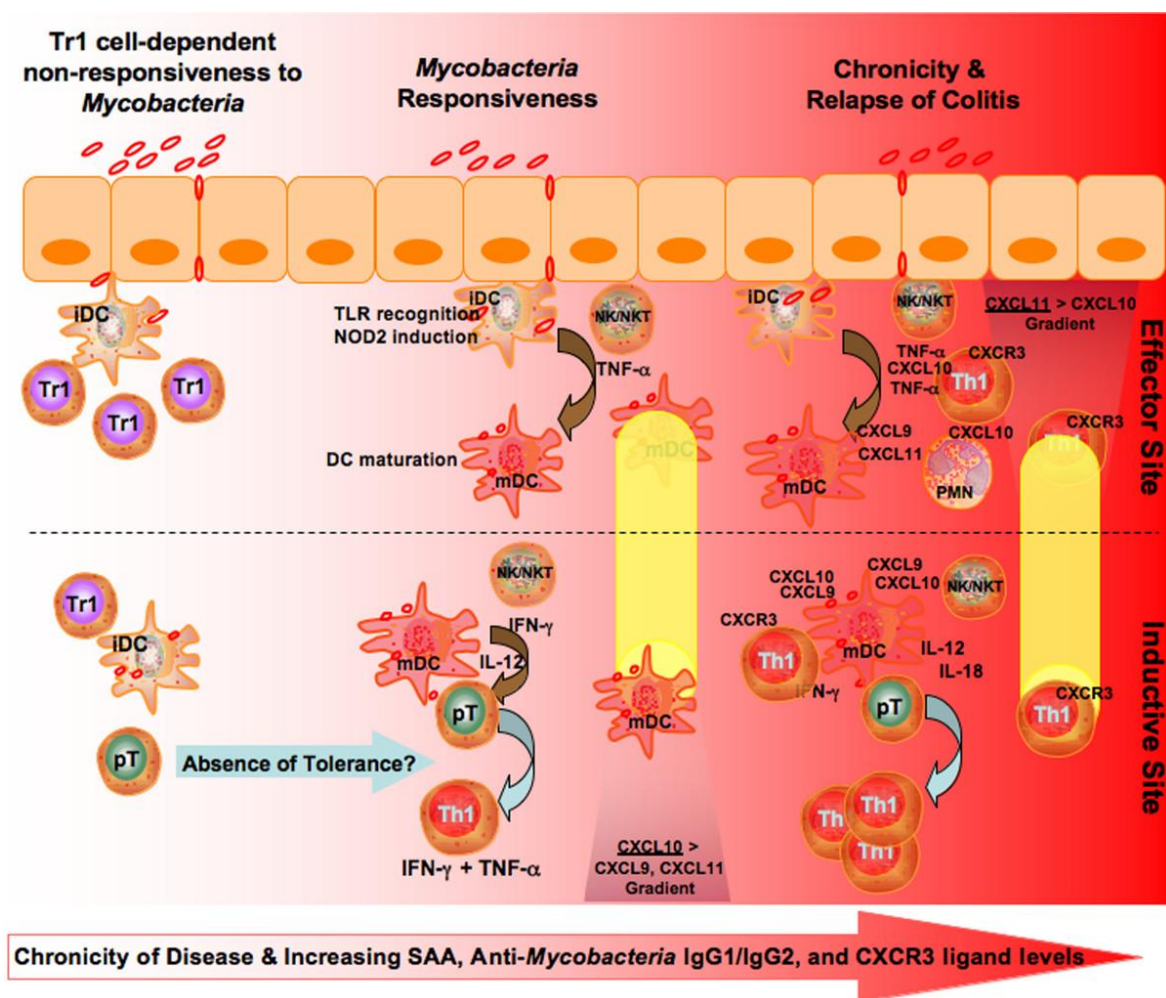


Figura 9: Cronicidade das doenças Inflamatórias Intestinal Fonte: <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/9/25/figure/F8?highres=y>

Mecanismos celulares e moleculares possíveis no âmbito da colite micobacteriana. A produção diferenciada de ligandos CXCR3 e o seu reconhecimento pelas células CXCR3+ fazem parte da colite micro-bacteriana avançada.

As células T reguladoras (Tr1) têm um papel extremamente importante na manutenção da tolerância ou homeostase na presença da flora comensal. Petry CJ, et al. (2005).

Num hospedeiro (i.e., polimorfismos IL-10-/- ou NOD2/CARD15 ou TLR) que tenha uma deficiente regulação da tolerância, as células dendríticas inativas (CDi) provocam a maturação e ajudam na diferenciação entre o precursor T das células auxiliares (pT) e das células Th1.

As células Th1 expressam CXCR3, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , enquanto que as células dendríticas maduras (CDm) e outras células activadas pela presença de antígenos expressam CXCR3, CXCL9, CXCL11, e IL-12p40, favorecendo o desenvolvimento de células Th1 e recrutando células que expressem CXCR3- e CXCL10 (i.e, células CD8+ T, células polimorfonucleares (PMN), células exterminadoras naturais (NK) e NK T (NKT)), para propagação e recorrência de IBID, que está relacionado com o aumento de SAA, de ligantes CXCR3 e de anti-micobactérias IgG1 e IgG2 Abs. Singh et al (2008).

O entendimento da genética da função do CARD15 tem aberto novos caminhos para a prevenção da extensão da doença e terapias que interferem no mecanismo da doença e que são vistas pelo genótipo do paciente. Petry CJ, et al. (2005).

#### **4.3.4 Doença de Crohn - Diagnóstico**

- Radiografias de contraste com clisteres de bário.
- Endoscopia digestiva alta.
  - Endoscópio ou video-cápsula.
- Colonoscopia.
- Tomografia axial computadorizada (TAC).
- Biópsias.
- Análises ao sangue.
  - Anemia.

- Glóbulos brancos.
- Velocidade de sedimentação (VS).
- Albumina.
- Dois exames ao sangue: ASCA positivo e p-ANCA negativo.

(ASCA- anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*, p-ANCA- anticorpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear).

- Exame às fezes.
- Radiografias: Pode indicar a gravidade e a extensão da doença.

Radiografias de contraste do intestino delgado (trânsito intestinal) podem ajudar na confirmação diagnóstico se forem encontradas úlceras, fístulas e obstruções intestinais. O intestino grosso pode ser examinado através clister baritado ou por colonoscopia.

Os dois exames ao sangue, ASCA e p-ANCA, podem ser usados no diagnóstico da doença, mas não são decisivos na confirmação do diagnóstico e são limitados devido ao seu custo elevado. Zouiten-Mekki et al (2009).

Análises ao sangue permitem ainda verificar se há anemia (que pode indicar sangramento no intestino), e se há uma alta taxa de glóbulos brancos (sinal de infecções algures no corpo). A Tomografia computadorizada é também útil, assim como as biopsias. A diferenciação da colite ulcerosa e a eliminação de possíveis diagnósticos alternativos como gastroenterites bacterianas ou parasitárias são importantes na escolha de tratamentos. Singh et a (2008).

#### **4.3.5 Tratamento**

Depois da eliminação de possíveis diagnósticos alternativos, o tratamento depende de vários factores tais como:

O Doente

- Localização; Gravidade da doença; Complicações; Resposta aos tratamentos anteriores.

O tratamento deverá seguir por 3 grandes linhas de orientação:

- ❖ Reduzir inflamação.

- ❖ Corrigir deficiências nutricionais.
  - ❖ Aliviar os sintomas.
  - ✓ O tratamento pode incluir:
    - ✓ Medicação.
    - ✓ Complementos nutricionais
    - ✓ Cirurgia
    - ✓ Combinação das três.
- { Ressecção de segmentos do intestino.  
 Correção de fístulas.  
 Drenagem de abscessos.

**Fármacos mais utilizados:**

- Aminosalicilatos.
- Corticosteróides.
- Imunossupressores.
- Antibióticos.
- Anticorpos monoclonais.

**4.4 Colite Ulcerosa**

A Colite ulcerosa é uma doença inflamatória crónica que afecta principalmente a mucosa do cólon. Afecta a camada interna (a mucosa) que reveste o intestino grosso ou cólon, deixando-a inflamada e com pequenas feridas na superfície (úlceras) que podem sangrar. A extensão e gravidade são variáveis. Na sua forma mais limitada, pode estar restringida à porção mais distal do recto, enquanto na sua forma mais alargada todo cólon está envolvido. Ardizzone S, Bianchi P. G. (2002).

Na Colite Ulcerosa a inflamação é limitada à mucosa e sub-mucosa. Na doença activa, podem encontrar-se neutrófilos a infiltrar as criptas, formando abscessos. Podem visualizar-se erosões superficiais e ulcerações. Na doença activa ocorre uma diminuição das células de goblet, em que as criptas se tornam menos distintas, mais pequenas e em menor número. Hanauer SB. (2001).

Os principais sintomas são: Diarreia, dor abdominal, fadiga, febre, emagrecimento e sangue nas fezes são os sinais e sintomas mais frequentes destas patologias. Estão-lhe associados diversos factores infecciosos, imunológicos, genéticos e ambientais.

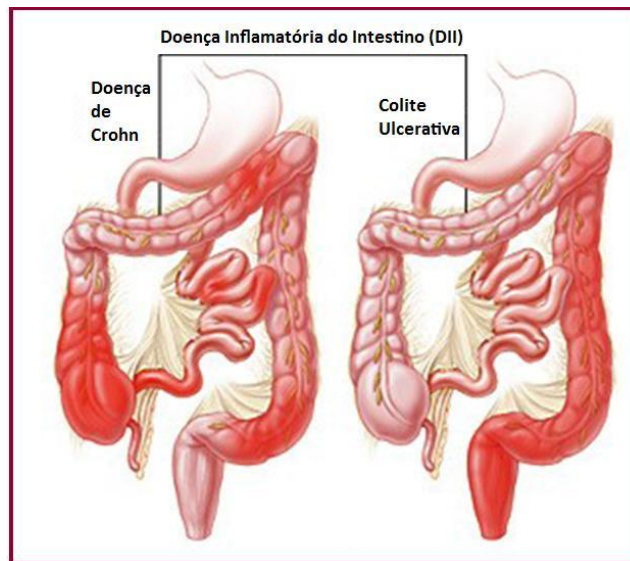


Figura10: Assinaladas as diferenças entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa  
 Fonte: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra Anatomofisiologia Humana II

**Características que diferenciam a Doença de Crohn (CD) da Colite Ulcerosa (UC).**

<b>Características Diferenciais</b>		<b>Doença de Crohn</b>	<b>Colite ulcerosa</b>
Distribuição		Todo o trato gastrointestinal	Só o Cólon
		Lesões descontínuas	Envolvimento contínuo proximal do recto
Patologia		Espessura total	Só a mucosa
		Granulomas (50%)	Granulomas não
Radiologia		Todo o trato gastrointestinal	Só o Colon
		Lesões descontínuas	Envolvimento contínuo proximal do recto
		Fistulas, abscessos, Estenose fibrótica	Só doença da Mucosa
Apresentação	Sangramento	Incomum	Comum
	Obstrução	Comum	Incomum
	Fistula	Comum	Incomum
	Perda de Peso	Comum	Incomum
	Doença Peri-anal	Comum	Incomum
	Risco de Cancro	Controverso	Cerca de 1% ao ano a partir de 10 anos após o diagnóstico



## **4.5 Epidemiologia da DII**

Assume-se que a incidência de DII seja superior nos países desenvolvidos. Contudo, pessoas que vivem em climas frios têm uma maior taxa de DII do que pessoas que vivem em climas mais quentes. Pessoas que vivem em áreas urbanas têm uma maior taxa de DII do que pessoas que vivem nas zonas rurais William A Rowe. (2009).

No que concerne à Europa, um estudo de incidência das DII realizado entre 1991 e 1995 verificou que existe m gradiente Norte/Sul cujas causas ainda não estão bem clarificadas. William A Rowe, MD, (2009).

Segundo um estudo realizado em 2007 pelo GEDII - Grupo de Estudo de Doença Inflamatória Intestinal, em Portugal existem mais de 13.500 casos de DII, e destes cerca de metade sofre de Doença de Crohn e a restante parte de Colite Ulcerosa.

Este estudo refere, ainda, que a incidência da patologia é de sete novos casos em cada 100 mil portugueses, do que se conclui que existem, por ano, 70 novos casos de Doença de Crohn e outros 70 de Colite Ulcerosa.

## **V - A OSTEOPOROSE E A DOENÇA INFLAMATÓRIA DO INTESTINO (DII)**

Os portadores de doença inflamatória intestinal (DII) apresentam, com frequência, múltiplos factores reconhecidamente associados a risco aumentado de osteoporose, tais como actividade inflamatória crónica, corticoterapia prolongada, má absorção intestinal e perturbações dos níveis circulantes de hormonas sexuais. Bonnick SL, Shulman L. (2006).

Estes factores justificam que a detecção, prevenção e tratamento da osteoporose constituam preocupação crescente dos médicos empenhados numa abordagem global destes doentes, especialmente nos casos de doença de Crohn (DC) e em crianças.

### **5.1 Corticosteróides**

O efeito dos corticosteróides a nível da massa óssea é bem conhecido, sendo particularmente importante a nível do osso trabecular. O seu uso provoca uma diminuição da formação óssea, por inibição da actividade dos osteoblastos. Cranney. A, et. al (2000).

Os mecanismos subjacentes são, entre outros, a diminuição da proliferação destas células e sua ligação à matriz, redução da síntese de colagénio de tipo I e de outras proteínas não colagénicas, além de efeitos indirectos mediados por alterações do metabolismo do fósforo e cálcio e produção de calcitonina. Para além disso, determinam ainda uma marcada diminuição da absorção intestinal de cálcio e fósforo, por mecanismo directo, independente da vitamina D Sambrook PN ( 2005).

A eliminação urinária de cálcio aumenta, devido a um efeito directo na reabsorção tubular, dando origem a uma diminuição dos níveis séricos de cálcio. O hiperparatiroidismo secundário, resultante, determina um aumento da reabsorção óssea, potenciando os efeitos dos corticosteróides a este nível. American College of Rheumatology Ad Hoc (2001).

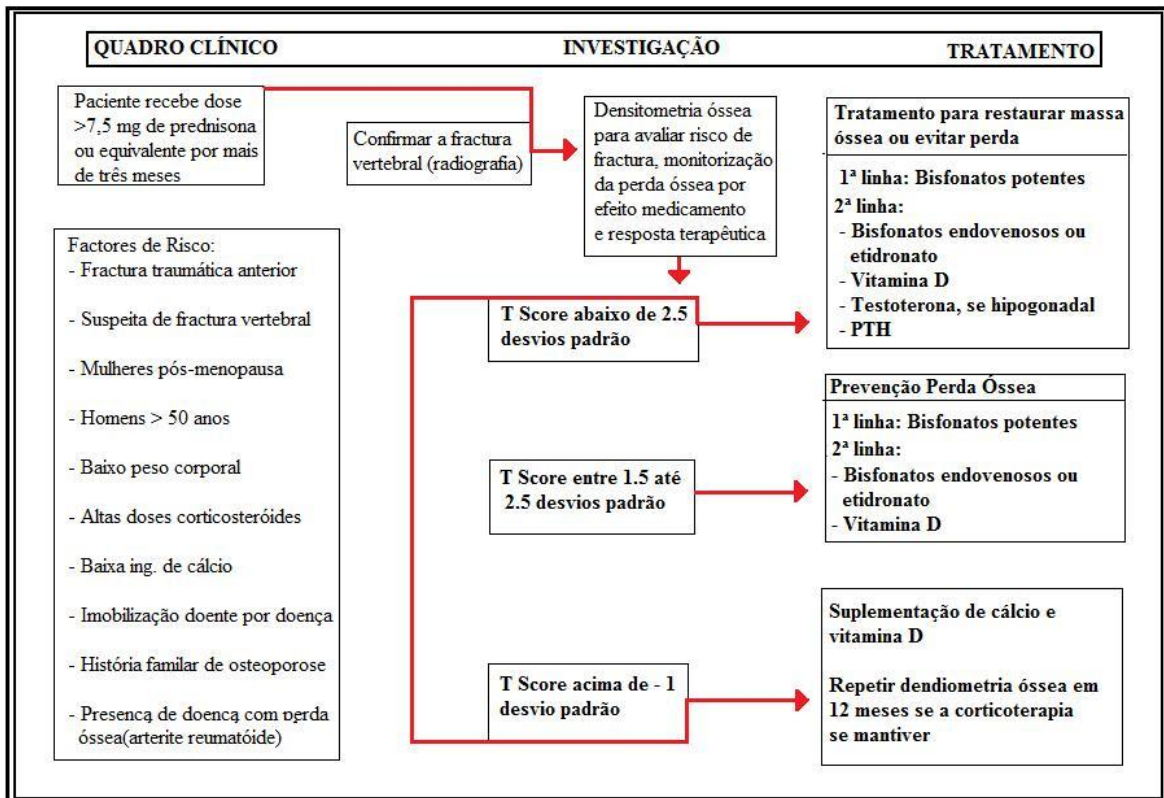


Figura 11: Procedimentos para tratamento da Osteoporose

Os corticosteróides diminuem a produção de hormonas sexuais, quer a nível das gónadas (directamente), quer a nível da hipófise e glândulas supra-renais (indirectamente). Gutiérrez-P. R. (2003).

Embora os esteróides de acção sistémica constituam um dos principais factores que contribuem para a osteoporose em doenças de inflamação do intestino, um corticosteróide de acção localizada, a budesonida, tem sido cada vez mais utilizada no tratamento da doença de Crohn e da colite ulcerosa graças à ausência de efeitos secundários sistémicos. Um estudo recente de casos-controlé observou a budesonida e formulações diferentes de outros esteróides administrados de forma oral, incluindo a prednisona/prednisolona; a metilprednisolona e a hidrocortisona. Vestergaard P. Rejnmark L. Mosekilde L. (2008).

A prednisona/prednisolona oral foi associada a um aumento (dependente da dose) dos riscos de fractura, começando com uma dose de cerca de 6.7mg/dia. Van. S. TP, Leufkens HGM, Cooper C. (2002).

A budesonida oral e a hidrocortisona não foram associadas a um aumento no risco geral de fractura. Os resultados de outro estudo aleatório multi-centrado com 272 pacientes revelaram que o tratamento com a budesonida, quando comparado com a prednisolona, resulta numa melhor preservação da massa óssea. Schoon, EJ. et. al. (2005).

Os pacientes que nunca foram tratados com corticosteróides e os tratados com prednisolona perderam mais massa óssea do que os tratados com budesonida, principalmente durante os primeiros seis meses do tratamento.

Nesse estudo, ficou evidente uma diferença significativa na alteração da densidade mineral óssea entre as duas vias de tratamento a partir dos seis meses, quando a percentagem de alteração desde o início era de -0.90% para os pacientes tratados com budesonida e de -3-35% para os pacientes tratados com prednisolona (P = .002).

Estes estudos vêm ajudar a perceber que tanto a diminuição dos corticosteróides sistémicos como a redução da inflamação, apresentam um impacto positivo na densidade mineral óssea.

### **5.1.1 Efeitos dos Corticosteróides**

- Metabolismo de carboidratos.

Gliconeogénese a partir da degradação de proteínas (músculo, pele).

Glicose armazenada no fígado em forma de glicogénio.

↑ glicose plasma, ↓ sensibilidade a insulina = diabetes.

Metabolismo de gorduras. Perda de gordura das extremidades, aumento de gordura no rosto, barriga e costas.

- Equilíbrio electrolítico.

Aumento da filtração glomerular.

Retenção de sódio.

Inibição da reabsorção de cálcio no intestino e aumento da sua excreção através dos rins levando à → osteoporose.

- Sangue, músculo esquelético e crescimento.  
Aumento no número de eritrócitos, trombocitos, neutrófilos e hemoglobina.  
  
Queda no número de linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos.  
  
Atrofia da musculatura.  
  
Atraso no crescimento.
- Anti-inflamatório e imunossupressor.  
Inibição do edema, dilatação dos capilares, migração de leucócitos, IL, COX-2, activação de genes anti-inflamatórios (provável), Inibição da formação e efeitos de mediadores da reação imunológica. Vestergaard P., Rejnmark L, Mosekilde L. (2008).

### 5.1.2 Efeitos colaterais

- Insuficiência da supra-renal.
- Síndrome de Cushing.
- Osteoporose.
- Miopatias.
- Atrofia do tecido subcutâneo.
- Catarata, glaucoma.
- Úlcera, gastrite.
- Aumento risco de infecções.
- Diabetes.
- Euforia, depressão, esquizofrenia, epilepsia.
- Trombose.
- Infecções bacterianas e fúngicas – pele.
- Atrofia no local de aplicação.

Tanto os estrogénios como os androgénios têm efeito anabolizante sobre o osso e diminuem a produção de citocinas com acção catabólica, pelos osteoclastos e monócitos, favorecendo assim a formação óssea e inibindo a sua reabsorção Sambrook PN. (2005).

O déficit hormonal, resultante do tratamento com corticosteróides, poderá ter um papel importante na patogenia da osteoporose, especialmente nas mulheres pós-menopáusicas e nos homens com hipogonadismo.

Apesar disso, a relação entre a dose de corticosteróides e a diminuição da DMO em DII, não é uniformemente observada em todos os estudos.

Os corticosteroides por via oral têm eficácia no controlo a curto prazo da exacerbação aguda ligeira ou moderada de DC ou CU. Garnero P, Dartre C, Delmas PD. (1999).

A utilização crónica de corticosteróides na manutenção da remissão, mesmo em doses reduzidas, não apresenta benefícios e é prejudicial, uma vez que causa supressão adrenal. A duração da terapêutica nunca deverá exceder os seis meses. Garnero P, Dartre C, Delmas PD. (1999); Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

## **5.2 Nutrição**

O equilíbrio nutricional é indispensável para manter todos os processos biológicos. O tracto digestivo é a maior via de absorção de nutrientes e não é surpresa encontrar-se significantes anormalidades no metabolismo mineral e ósseo, em pacientes com vários tipos de distúrbios digestivos que desestabilizam o complexo mecanismo de absorção, como doenças gastro-intestinais disabsortivas, doenças hepatobiliares, doenças pancreáticas, doenças inflamatórias intestinais, gastrectomias e ressecções intestinais.

O cálcio é um elemento fundamental ao organismo, porém não é produzido endogenamente e somente é adquirido através da ingestão diária de alimentos que o contêm. A grande maioria da população não ingere quantidades adequadas deste elemento. Sambrook PN (2005).

Existem várias formulações para suplementação de cálcio que, como veremos adiante, devem, dependendo do paciente, ser individualizadas, para uma melhor absorção.

A vitamina D, embora disponha de uma via endógena de formação (pele), tem em seu aporte exógeno um importante factor para a manutenção de níveis ideais às

necessidades orgânicas. A vitamina D promove a mineralização do osso novo e as suas acções são coordenadas para aumentar ambas as concentrações de Cálcio e de Fosfato, de modo que esses elementos possam ser depositados no mineral do osso novo.

Acções da Vitamina D - Aumenta a Concentração de Cálcio e Fosfato plasmático:

- 1) Intestino: aumenta a absorção de Cálcio, Fosfato e Magnésio.
- 2) Rim: aumenta a absorção de Cálcio e Fosfato.
- 3) Osso: actua com PTH estimulando a actividade osteoclástica e reabsorção óssea.

Estimula a osteólise osteocítica, a mineralização do osteóide depende da vitamina D.

O seu metabolismo é complexo desde a fase intra-luminal, em que necessita manter-se em suspensão para ser absorvida e em seguida ser hidroxilada ao nível hepático e renal para tornar se activa. L. C. Junqueira, J. Carneiro (2008).

Tanto o cálcio como a vitamina D, quando ingeridos, passam por mecanismos de absorção em que interagem vários factores. Há efectivamente uma relação entre a deficiência de absorção de cálcio e/ou vitamina D e perda de massa óssea, o que leva a ser considerado de muita importância o entendimento dos mecanismos de absorção e dos factores que neles interferem. Os níveis semanais desejáveis de Vitamina D são de 5600U conforme recomendação da - *National Osteoporosis Foundation*. (NOF). (2007). Adami. S. e tal. (2009).

### **5.2.1 Cálcio - A sua acção e papel na homeostase**

O cálcio é o mineral mais abundante do corpo humano. Corresponde a 1 ou 2% do peso corporal e ocorre numa percentagem de 39% em relação a outros minerais. A sua distribuição é de 99% nos ossos e 1% no sangue, no espaço extra-celular e células de tecidos moles. É necessário, para a formação e manutenção da matriz óssea, estabilizar as membranas de células excitáveis como músculos e nervos, participar do processo de coagulação do sangue e na actividade de diversas enzimas. O cálcio é necessário para o crescimento e desenvolvimento dos ossos e dentes. Luiz C. J., J. Carneiro (2008).

O cálcio é um nutriente chave pelo papel que desempenha em diversos mecanismos intra e extra-celulares. A nível intracelular constitui um importante segundo mensageiro

e um co-factor para proteínas e enzimas regulando processos celulares chave como neuro-transmissão, mobilidade, secreção hormonal ou proliferação celular. A nível extra-celular funciona como co-factor na adesão de moléculas, factores de coagulação e outras proteínas, regula a excitabilidade neuronal e é uma parte essencial da fase mineral do osso. Martinez Estrada, MF., e tal. (2001).

Na última década o envolvimento do cálcio como factor local de regulação da formação de osso tem ganho muitos adeptos, havendo inclusivamente evidências de que o cálcio extra-celular desempenha um papel importante na proliferação osteoblástica. Todo o cálcio intra e extracelular provém da dieta e o crescente reconhecimento da importância desta como fonte única para a miríade de funções biológicas que desempenha, levou a que o denominassem “superestrela dos nutrientes” .

A concentração de cálcio nos tecidos é variável e na célula encontra-se principalmente no retículo endoplasmático e mitocôndrias. A ingestão ideal de cálcio é aquela que conduz a um pico de massa óssea adequado na criança e adolescente, que se mantenha no adulto e minimize a perda na senilidade.

A necessidade diária de cálcio no adulto é de 800 a 1.000 mg, sendo que as crianças, gestantes e idosos tem uma maior necessidade. Martinez E.M.F., e tal. (2001).

Uma dose suplementar de cálcio pode ser necessária à manutenção da absorção. Esta, pode ser diminuída devido a várias situações clínicas e pode ser feita com diversos tipos de sais de cálcio, tais como: citrato, lactogluconato, lactato, carbonato e outros. Devem ser administrados durante as refeições devido à maior solubilidade do mineral pela sua ligação com as ligandinas. Luiz C. J., J.Carneiro (2008).

Existem muitas formulações de cálcio, deve-se ter em consideração a percentagem do cálcio elementar na sua composição.

Dos alimentos que contêm cálcio, destacam-se principalmente o leite e seus derivados. O mecanismo de absorção do cálcio é complexo, e envolve vários factores como: vitamina D, ATPase, (a ATPase constitui uma família de enzimas que catalisam a hidrólise do ATP (adenosina trifosfato) para originar ADP (adenosina difosfato) e



fosfato inorgânico, com libertação de energia, que da energia ao processo da contracção muscular), fosfatase alcalina intestinal, factores que aumentam ou diminuem a sua solubilidade, proteína que liga o cálcio no enterócito (calbindin), proteína que liga o cálcio no plasma e outros.

Podemos considerar três etapas neste processo.

### Quadro 1: Dose ideal de ingestão de cálcio

<b>Faixa etária</b>	<b>Miligramas de cálcio por dia</b>
<b>Lactentes</b>	400
– Do nascimento aos seis meses	600
– Dos seis meses a um ano	
<b>Crianças</b>	
– Um a cinco anos	800
– Seis a dez anos	800 a 1.200
<b>Adolescentes e adultos jovens</b>	
– 11 a 24 anos	1000
<b>Homens</b>	
– 25 a 65 anos	1000
– Mais de 65 anos	1.500
<b>Mulheres</b>	
– 25 a 50 anos	1000
– Mais de 50 anos (pós-menopausa)	
– Com terapia de reposição hormonal	1000
Sem terapia de reposição hormonal	1.500
– Mais de 65 anos de idade	1.500
<b>Grávidas e lactantes</b>	1.200 a 1500



Assim, o cálcio está pronto para ser absorvido, servindo a ligandina para impedir sua precipitação.

Em meio alcalino aumenta a ligação cálcio-fosfato, formando fosfato de cálcio, que é insolúvel e eliminado pelas fezes. No delgado, à medida que o pH aumenta em direcção ao íleo, eleva-se a concentração do fosfato intestinal, havendo precipitação do cálcio e deficiência da absorção. Dessa maneira, sua maior absorção é ao nível de duodeno e jejuno proximal. Luiz C. J., J. Carneiro (2008).

- Actividade de lactase caseinato e citrato. O cálcio é muito pouco solúvel em água. A forma em que é ingerido e o seu grau de solubilidade no conteúdo intestinal afectam sua absorção. Sabe-se que 60 a 75% do cálcio ingerido diariamente é o contido no leite e/ou derivados. Como o pH do leite é alcalino, o cálcio se mantém em suspensão pela formação de caseinato de cálcio, citrato de cálcio e complexado a lactose. Gest, T. R., Tank, P. W. (2009).

A lactose é um dissacarídeo formado por glicose e galactose que na borda em escova do enterócito sofre acção da lactase, desdobrando-se nestes monossacarídeos e libertando o cálcio. Em função destes três componentes, lactose, caseinato e citrato, que mantêm a solubilidade do cálcio no leite, parece explicar-se a sua melhor absorção em relação ao cálcio contido em outras formas alimentares. Luiz C. J., J. Carneiro (2008).

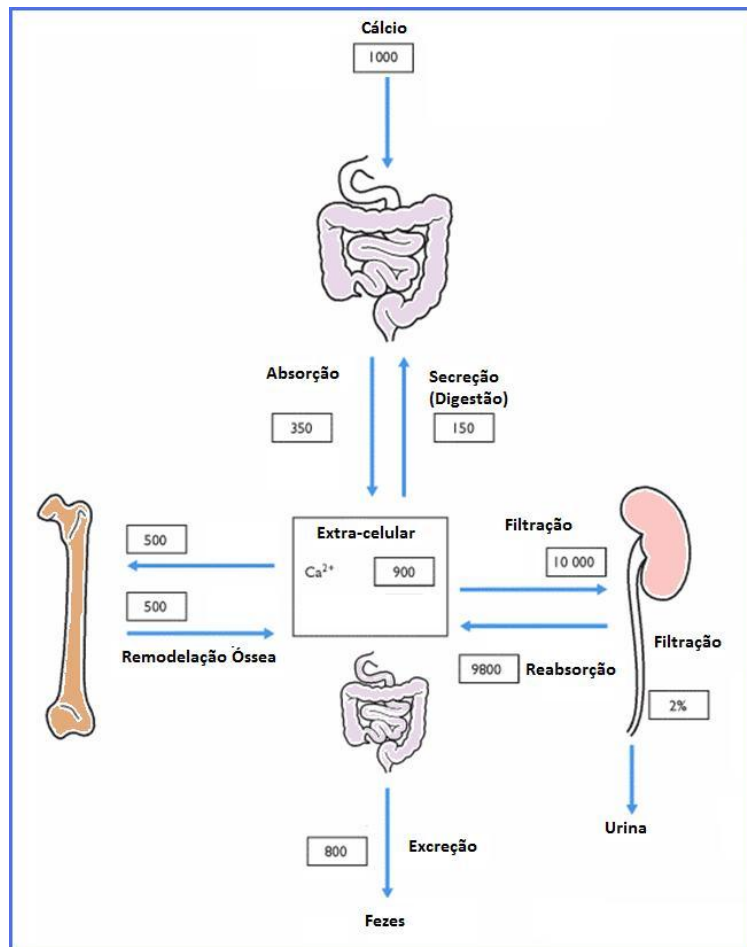


Figura13: Esquema representativo do balanço orgânico diário normal de um adulto (considerando uma ingestão diária de 1000 mg de cálcio). Esquema adaptado de: Nussey SS, Whithead. Endocrinology – An Integrated Approach. 1999; BIOS Scientific Publishers Ltd.

Observando-se que nos leites com redução do conteúdo de lactose também há redução da quantidade de cálcio, deduz-se que a presença da lactose é importante para a manutenção do cálcio no leite.

- Aminoácidos – A lisina e a arginina levam a maior solubilidade do cálcio, com diminuição de formação do sal fosfato, aumentando assim sua absorção.
- Gorduras – Triglicerídeos de cadeia longa – TCL (ovos, nata, manteiga, carnes gordas, leite integral, óleos e gorduras contendo TCL, etc.) em quantidades normais na dieta, por apresentarem um mecanismo de absorção mais complexo, diminuem o trânsito intestinal, mantendo mais tempo o contacto do cálcio com a mucosa e levando a aumento da absorção. Já gorduras em excesso, não digeridas, como nos casos de

pancreatite ou doenças disabsortivas intestinais, levam a precipitação do cálcio por formação de sais insolúveis.

(estearato de cálcio). Nestes casos também há perda de vitamina D, que, sendo lipossolúvel, não é mantida em suspensão.

- Ácido fítico, ácido oxálico, celulose, alginatos, álcool, antiácidos, bloqueadores da secreção ácida, colestiramina e tetraciclina. Diminuem a absorção do cálcio por redução da solubilidade, quer por alteração do pH, quer por formação de sais insolúveis como fitato e oxalato de cálcio.

O ácido fítico é encontrado na casca de cereais, mais na aveia e soja, e combina-se com o cálcio, formando fitato de cálcio.

O ácido oxálico é encontrado no chocolate, na pimenta, em nozes, em alguns vegetais como folhas de ruibarbo, folhas de beterraba, acelga, espinafre, cenoura, cebola verde, batata-doce, algumas frutas como morango, laranja, figo e bebidas como chá e tipo “cola”. Combina-se com o cálcio formando oxalato de cálcio. Gest, T. R., Tank, P. W. (2009); Luiz C. J., J. Carneiro (2008).

## Quadro 2 - Relação entre a absorção do cálcio e substâncias ingeridas

<b>Diminuem a absorção</b>	<b>Aumentam a absorção</b>
Fosfatos	Proteínas
Fitatos (aveia, outros cereais)	Lactose
Celulose	Lisina
Triglicerídeos de cadeia longa não metabolizados	Arginina
Bloqueadores de secreção ácida	Triglicerídeos de cadeia média (coco, água de coco, óleo de milho, girassol, azeite)
Alginatos (magaldrato)	Triglicerídeos de cadeia longa metabolizados
Oxalatos (chocolate, nozes, pimenta, acelga, espinafres)	
Álcool	Penicilina, cloranfenicol
Antiácidos	
Colestiramina	
Cortisol	
Tetraciclina	

### 5.3.2 Segunda etapa: Intra-celular

A absorção do cálcio intestinal ocorre 50% por mecanismos transcelulares e 50% por transferência passiva através do espaço intercelular (solvent drag). O transporte celular de cálcio é intenso no duodeno e jejuno proximal, sendo em menor quantidade no cólon proximal, pouco ocorrendo no jejuno distal e no íleo, pela ausência de sistemas responsáveis, específicos dependentes de  $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$  e pH adequado nestes segmentos. Singh et al (2008).

O transporte passivo intercelular (solvent drag) ocorre entre as células do epitélio absorptivo, é dependente de alta concentração do cálcio intraluminal e independente de vitamina D.

O transporte transcelular de cálcio ocorre do lume intestinal em direcção ao capilar sanguíneo, por processo activo na sua maior parte, por diferença de potencial electroquímico transepitelial, através da borda em escova do enterócito.

Devido à alta concentração de cálcio no lume intestinal, em relação ao citoplasma do enterócito, há maior negatividade intracelular, com grande diferença de potencial electroquímico favorecendo a entrada de cálcio na célula. Na borda em escova, o cálcio liga-se a calbindin (CaBP), ligação, esta necessária para manutenção de cálcio em solução, já que é pouco solúvel em meio aquoso. Esse processo é regulado pela vitamina D, independentemente de transcrição genética. Singh et al (2008).

O cálcio armazenado liberta-se para o exterior da célula. Pela acção da neurotensina, serotonina e acetilcolina, há activação da hidrólise do fosfatidil-inositol (PIP<sub>2</sub>), encontrado na membrana plasmática, originando o 1,4,5 trifosfato de inositol (PIP<sub>3</sub>), que se difunde para o interior da célula, estimulando a libertação do cálcio armazenado na membrana basolateral, o cálcio é libertado para o espaço intersticial por processos activos.

#### **5.4 Motilidade digestiva, secreção, digestão e absorção**

São importantes no processo de absorção do cálcio. Sendo assim, cirurgias que alteram esta fisiologia (gastrectomias, principalmente total e BII) distúrbios pancreáticos, hepáticos, biliares, intestinais (doença celíaca, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, síndrome do intestino curto) vão levar a alterações na absorção. Smith W. (2004).

- Gastrite atrófica, incluindo as induzidas por *Helicobacter pylori*, levam a hipocloridria, com consequente aumento da flora aeróbica e anaeróbica na porção alta do tubo digestivo e redução da absorção do cálcio e vitamina D. As bactérias anaeróbicas desconjugam sais biliares levando a deficiência de solubilização de vitamina D. Smith W (2004).
- Condições de hipoproteinemia – Causam problemas de absorção por edema de mucosa e deficiência de proteínas de transporte.
- Insuficiência renal – Leva a menor hidroxilação da vitamina D, com consequente diminuição da absorção de cálcio.

### Quadro 3: Condições clínicas que reduzem ou aumentam a Absorção de Cálcio

Reduzem	Aumentam
Deficiência de 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Aumento de 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
Deficiência de vitamina D	- Durante o crescimento
Raquitismo tipo 1, vitamina D dependente	- Hiper paratireoidismo
Insuficiência Renal crónica	
Hipoparatiroidismo	Sarcoide e outros granulomas (síntese extra-renal de 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )
Resistência a 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	
Raquitismo tipo 2, vitamina D dependente – ausência ou anormalidade de receptores (VDR), para 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	
Doenças gastrointestinais	Idiopática
- Gastrite atrófica - Doença celíaca, Crohn, - Retocolite ulcerativa	- Hipercaleiúria (pode também incluir aumento da sensibilidade a 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ou aumento da absorção por mecanismo independente de vitamina D
- Deficiência de lactase - Cirurgias do aparelho digestivo - Gastrectomia total e à BII - Ressecções de intestino delgado	

#### 5.5 Remodelação óssea/Turnover e a DII

A remodelação óssea é regulada pelas células do estroma e pelos seus descendentes, os osteoblastos, que governam a produção dos osteoclastos, pela secreção de três moléculas sinalizadoras: duas promovem o desenvolvimento dos osteoclastos e uma suprime.

Alguns estudos recentes sugeriram que alterações nas taxas RANKL-OPG podem ser responsáveis pela perda óssea em pacientes com doenças inflamatórias do intestino.



Os níveis de OPG e de RANKL no plasma correlacionam-se com a densidade óssea mineral e com os tratamentos actuais para as doenças inflamatórias do intestino. Hsu, Y. et al (2006).

Num dos estudos revistos, os níveis de OPG no plasma revelaram-se 2.4 vezes mais elevados na doença de Crohn e 1.9 vezes mais elevados na colite ulcerosa. Hsu, Y. et al (2006); Flint J, et. al. (2009); Jurado S, et. al. (2010).

O aumento dos níveis de OPG pode representar uma resposta homeostática continuada, uma tentativa de reverter a osteoclastogénese impulsionada pelo RANKL ou pelo FNT- $\alpha$ , procurando dessa forma manter a massa óssea normal.

Os factores osteoclastogénicos libertados pela inflamação da mucosa, incluindo o IL-1, o IL-6 e o FNT- $\alpha$  podem incitar de forma indirecta a osteoclastogénese através do aumento da expressão do RANKL nas células osteoblásticas do estroma.

No entanto, o IL-1 $\beta$  e o FNT- $\alpha$  aumentam concomitantemente a expressão do OPG pelos osteoblastos do estroma. Assim, as citocinas que perpetuam a colite alteram de forma simultânea a taxa RANKL-OPG.

Os tratamentos que recorrem a medicamentos anti- FNT- $\alpha$ , tal como a infliximab, aumentam a densidade mineral óssea e alteram os marcadores de remodelação óssea no serum.

A osteocalcina, é um marcador para a formação óssea, que aumenta, ao mesmo tempo que as ligações-cruzadas-beta, um marcador para a reabsorção óssea, diminui após o tratamento com infliximab.

Além disso, o OPG diminui após o tratamento, o que indica o seu papel contra-regulador em relação às citocinas inflamatórias.

Tanto osteoblastos como osteoclastos tem origem pela diferenciação de células precursoras na medula óssea.

As células do estroma maturam como osteoblastos, e macrófagos e diferenciam-se como osteoclastos.

No início da acção, os osteoblastos produzem uma molécula sinalizadora denominada factor de estimulação de colónias de macrófagos, que vai unir-se a um receptor nos macrófagos, induzindo-os a se multiplicarem.

Uma segunda substância, RANKL, (Receptor Activator of NF-kB Ligand) produzida pelos osteoblastos, vai ligar-se a um outro receptor nos macrófagos, RANK, (Receptor Activator of NF-kB) induzindo as células a se diferenciarem em osteoclastos.

O terceiro produto do osteoblasto, a OPG (a OsteoProteGerin), pode bloquear a formação do osteoclasto por inibir competitivamente a ligação do RANK-L com RANK.

As alterações nessa via reguladora representam um papel importante na osteoporose e no seu tratamento. Dentro das células mononucleares, o factor-chave de transcrição celular é o Factor-Kappa B (NFkB) que regula a transcrição de IL-1, IL-6, IL-8 e de outros péptidos essenciais à resposta inflamatória. Jurado S, et. al. (2010).

Além disso o NBkB regula a expressão de outros genes pró-inflamatórios, como o NF $\alpha$  as moléculas de adesão e as quimiocinas. Classe de citocinas pró-inflamatórias, capazes de atrair e activar leucócitos. Hasegawa T, et al. (2002).

Estas podem ser divididas em pelo menos três classes estruturais, dependendo de variações na estrutura de uma cisteína (aminoácido):

C - quimiocinas C	CC - quimiocinas cc	CXC - quimiocinas cxc
-------------------	---------------------	-----------------------

O factor de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) é um membro de um grupo de citocinas que estimula a fase aguda da reacção inflamatória.

É uma hormona glicopeptídea, formada por 185 aminoácidos, que procede de um propéptido formado por 212 aminoácidos. Algumas células sintetizam isoformas mais curtas que a molécula. Em genética o TNF $\alpha$  está relacionado com o cromossoma 6p21.

O TNF $\alpha$  está relacionado com os glóbulos brancos, endotélio e outros tecidos. Durante as agressões celulares (que podem ser diversas), como por exemplo, as infecções. A sua estimulação está relacionada com outros mediadores celulares, tais como a interleucina 1 e endotoxina bacteriana.

O TNF $\alpha$  exerce diversas funções em diferentes órgãos, como a activação da produção de outros mediadores como a interleucina 1 a 6.

- ✓ No hipotálamo estimula a estimulação do hipotálamo-hipófise-adrenal a libertação da hormona libertadora de corticotropina (CRH, *Corticotropin Releasing Hormone*).
- ✓ O TNF alfa é o responsável pelo Síndrome da Caquexia. Este síndrome é caracterizado por consumo dos stocks de gordura corporal e perda progressiva do apetite (porque a caquexia é perda de peso grave) acontece em doenças graves. Este síndrome, é o resultado da exposição contínua e prolongada do corpo a baixas doses de TNF alfa. Esse regime de produção e libertação de TNF alfa é característico de doenças malignas e infecções virais.
- ✓ Febre.
- ✓ No fígado, a estimulação da resposta inflamatória aguda, activa a síntese de proteína C-reactiva e outros mediadores celulares.
- ✓ Noutros órgãos: aumenta a resistência à insulina.

A libertação de TNF- $\alpha$  provoca a activação local do endotélio vascular, a libertação de óxido nítrico com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, o que leva ao recrutamento das células inflamatórias, imunoglobulinas e complemento, o que causa a activação dos linfócitos T e B.

Também aumenta a activação e adesão plaquetária e provavelmente a oclusão vascular, que causa a necrose tumoral, daí o seu nome.

As funções do TNF são devidos à ligação a dois receptores celulares que estão localizados em diferentes células, como neutrófilos, células endoteliais e fibroblastos.

Além disso estes receptores, são encontrados em estado solúvel no soro e líquido sinovial. Apesar de localmente os efeitos do TNF- $\alpha$  serem benéficos, quando o TNF- $\alpha$  começa a agir sem ser localizado e a sua acção se generaliza a todo o corpo, vai causar efeitos desastrosos, são síndromas, como choque séptico e coagulação intravascular disseminada.

## **5.6 O papel da via reguladora RANK-RANKL-OPG**

Com os avanços da ciência em relação à genética, têm sido desenvolvidas pesquisas relativas ao papel da inflamação na doença de Crohn e na colite ulcerosa e no desenvolvimento da osteoporose.

Na doença inflamatória do intestino, a resposta imunitária, mediada pelos linfócitos T e por outras células inflamatórias como as macrófagos, levam à produção de várias citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucinas.

O termo interleucina foi proposto em 1979 para destacar a acção interleucocitária dessas substâncias e foi unanimemente adoptado, se bem que não se tenha comprovado a preponderância desta actividade. Nas nomenclaturas recentes, as interleucinas englobam as linfoquinas. A sua apresentação em abreviatura é: IL, seguida do número correspondente da nomenclatura.

As interleucinas são alguns tipos de proteínas produzidas principalmente por células T, embora algumas sejam sintetizadas também por macrófagos e células teciduais.

As interleucinas possuem várias funções, mas a maioria delas está envolvida na activação dos linfócitos e na indução da divisão de outras células. Estes grupos são constituintes dos sistemas imunológicos dos organismos. Cada interleucina actua sobre um grupo limitado e específico de células que expressam receptores adequados para cada interleucina.

Interleucina, nome genérico das citocinas com funções múltiplas e complexas produzidas por linfócitos T estimulados e por outras células (monócitos, macrófagos,

fibroblastos, células endoteliais) que exercem a sua acção principalmente sobre os linfócitos T e B e também sobre outros elementos celulares e hormonais.

As suas actividades fisiológicas são muito importantes: regulação das respostas imunitárias, da hematopoiese, das reacções inflamatórias e da febre, controlo da proliferação, da maturação e da diferenciação celular, controlo da actividade citotóxica e fagocitária, manutenção da homeostase e cicatrização das feridas.

A interleucina (IL)-2 e o factor de necrose tumoral (TNF). Entre as células mononucleares, o factor-chave de transcrição nuclear é o Factor-Kappa B nuclear (NFkB), que regula a transcrição de IL-1, IL-6, IL-8 e de outros péptidos essenciais à resposta inflamatória. Além disso, o NFkB regula a expressão de outros genes pró-inflamatórios, como o TNF- $\alpha$ , as moléculas de adesão e as quimiocinas.

### **5.7 Evidências da acção dos pró-inflamatórios na doença Intestinal Inflamatória**

Os níveis de muitos activadores pró-inflamatórios dos osteoclastos, incluindo o TNF- $\alpha$ , as interleuquinas 1 $\alpha$  e 1 $\beta$  (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), IL-11, IL-17, o factor alfa de transformação do crescimento, o factor de crescimento epidermal, e a prostaglandina E2, aumentam nos pacientes com doenças inflamatórias do intestino. Evidências suportam que o IL-6 constitui um factor patogénico na osteoporose que resulta da perda de esteróides, em ambos os sexos. Alguns estudos implicaram o IL-6 na patofisiologia de muitas outras doenças, como a artrite reumatóide. As variações genéticas nos genes antagonistas do receptor IL-6 e IL-1 estão relacionadas com o desenvolvimento clínico de doenças inflamatórias do intestino e com a amplitude da perda óssea.

Recentemente os investigadores descreveram uma nova via reguladora na família do TNF $\alpha$  que está envolvido no metabolismo ósseo, conhecida como a via RANK-RANKL-OPG.

O RANKL (o receptor activador do ligando NF-KB) expressa-se na superfície dos osteoblastos, nas células do estroma sinovial e nas células-T activadas.

O RANKL liga-se aos precursores dos osteoclastos que expressam o receptor RANKL, ao RANK (o receptor activador do NF-KB) ou a uma osteoprotegerina receptora que serve de chamariz solúvel (OPG), produzida pelos osteoblastos.

Se o RANKL e o RANK estabelecerem uma interacção, os osteoclastos diferenciam-se e maturam o que resulta num aumento da perda óssea. O OPG bloqueia esta interacção, inibindo dessa forma a produção de osteoclastos.

Alguns componentes como a hormona paratiróide, a  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ , a prostaglandina E2, e a dexametasona estimulam a expressão RANKL e inibem a produção de OPG, causando assim um aumento da osteoclastogénese, enquanto o estradiol  $17\beta$  aumenta o OPG e diminui o RANKL, reduzindo a osteoclastogénese.

Com estas informações, o sistema RANK-RANKL-OPG pode constituir a última via comum responsável pela actividade de muitos dos componentes cuja acção na homeostase óssea é conhecida.

Alguns estudos recentes sugeriram que alterações nas taxas RANKL-OPG podem ser responsáveis pela perda óssea em pacientes com doenças inflamatórias do intestino DII. Kawasaki K, et. al. (2006).

Os níveis de OPG e de RANKL no plasma correlacionam-se com a densidade óssea mineral e com os tratamentos actuais para as doenças inflamatórias do intestino. Num dos estudos, os níveis de OPG no plasma revelaram-se 2.4 vezes mais elevados na doença de Crohn e 1.9 vezes mais elevados na colite ulcerosa. Stolina, M. et al. (2005).

O aumento dos níveis de OPG pode representar uma resposta homeostática continuada, uma tentativa de reverter a osteoclastogénese impulsionada pelo RANKL ou pelo TNF- $\alpha$ , procurando dessa forma manter a massa óssea normal. Os factores osteoclastogénicos libertados pela inflamação da mucosa, incluindo o IL-1, o IL-6 e o TNF- $\alpha$  podem incitar de forma indirecta a osteoclastogénese através do aumento da expressão do RANKL nas células osteoblásticas do estroma. No entanto, o IL- $1\beta$  e o TNF- $\alpha$  aumentam concomitantemente a expressão do OPG pelos osteoblastos do estroma. Assim, as citocinas que perpetuam a colite alteram de forma simultânea a taxa RANKL-OPG.

Os tratamentos que recorrem a medicamentos anti- TNF- $\alpha$ , tal como a infliximab, (*É um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 (25% de ratinho cobaia e 75% humano) que se liga com elevada especificidade ao TNF- $\alpha$  humano. Complexa-se com TNF- $\alpha$  solúvel e impede a interacção com receptores da superfície celular p55 e p75, de que resulta sub-regulação do macrófago e das funções da célula T. Usa-se por via IV e a concentração plasmática é proporcional à dose; não sofre distribuição; T1/2 = 8-10 dias, doses repetidas não levam a acumulação*) aumentam a densidade mineral óssea e alteram os marcadores de remodelação óssea no serum. Rutgeerts P, et. al.(2005).

A osteocalcina, um marcador para a formação óssea, aumenta, ao mesmo tempo que as ligações-cruzadas-beta, um marcador para a reabsorção óssea, diminui após o tratamento com infliximab. Jurado S. et. al (2010).

Além disso, o OPG diminui após o tratamento, o que indica o seu papel contra-regulador em relação às citocinas inflamatórias.

São necessários estudos longitudinais sobre o OPG/RANKL e sobre a densidade mineral óssea para validar esta ideia e para avaliar a contribuição relativa da inflamação para a perda óssea em doenças humanas.

## **5.8 O papel dos Receptores Celulares**

Os receptores celulares são componentes da célula capazes de identificar o(s)mensageiro(s) químico(s).

Os receptores extra-celulares, encontram-se na superfície celular e o seu ligando não é capaz de atravessar a barreira lipídica, enquanto os receptores intra-celulares localizam-se no citosol (também chamado hialoplasma) e os seus ligandos são capazes de atravessar a barreira lipídica. Tanto os receptores extra-celulares como intra-celulares, desencadeiam uma cascata de reacções que participam na transcrição genética.

A sinalização celular compreende uma cascata de processos químicos ligados entre si que participam na comunicação entre todas as células.

A comunicação intercelular requer de um receptor que se encarregue de receber o ligando, que pode proceder do exterior da célula, ou do próprio citoplasma celular como subproduto de uma corrente de reacções.

Esta sinalização celular pode-se dar por médio da participação de ligandos específicos que vão estimular receptores específicos.

As principais moléculas que participam nestes processos são: a hormonas esteróides, neurotransmissoras, proteína G, cAMP, cGMP, fosfolípidos,  $Ca^{2+}$ , citoquinas, integrinas, e, proteínas com diversas actividades, que posteriormente em conjunto com outras moléculas vão permitir a transcrição dos genes e a formação de novas proteínas.

## 5.9 O papel das Hormonas

As hormonas são mensageiras químicas produzidas pelas glândulas endócrinas e descarregadas no sangue para que viajem para suas células alvo. Singer, F. R. (2001); Singh et al. BMC Immunology (2008).

O mecanismo de acção de uma hormona depende de sua natureza química. A maior parte das hormonas desencadeiam efeitos múltiplos sobre suas células alvo, (isto é, efeitos em curto prazo e em longo prazo).

### 5.9.1 Hormonas esteróides sintetizadas pela glândula supra renal e suas derivadas

As hormonas classificam-se em três tipos segundo sua composição:

Hormonas		
Esteróides	Peptídicas	Derivadas dos esteróides.

Classificação:

Glicocorticóides: Reguladores do metabolismo de carboidratos (Cortisol)

Secreção dos Glicocorticóides



- CRH (factor de libertação de corticotrofina – hipotálamo) estimula libertação de ACTH (corticotrofina - hipófise) que por sua vez estimula a secreção de glicocorticóides (supra-renal).

Mineralocorticóides: Reguladores do equilíbrio electrolítico (Aldosterona).

Androgénios: (Pró-hormonas: Dehidroepiandrosterona DHEA e DHEAS → Testosterona, estradiol e estrogénio).

Assim que uma hormona entra na corrente sanguínea e atinge as suas células-alvo, fixa-se primeiro em receptores específicos sobre essas células (ou no interior destas). Van S. TP, Leufkens HGM, Cooper C. (2002).

Os receptores de certas hormonas como as peptídicas, encontram-se sobre a superfície celular da célula-alvo. Sambrook, PN. (2008).

Enquanto os outros receptores que estão localizados no citoplasma, fixam-se só nas hormonas que se difundiram através da superfície celular, um exemplo disso, são as hormonas esteróides.

A fixação de uma hormona ao seu receptor, permite a comunicação da mensagem à célula-alvo, com o que se inicia transdução do sinal, isto é, a conversão do sinal que vai iniciar uma reacção bioquímica.

As hormonas que se fixam aos receptores sobre a superfície celular, empregam diversos mecanismos para desencadear uma reacção nas suas células-alvo.

Uma característica principal dos factores de crescimento, é que não podem passar a membrana plasmática, de maneira que eles precisam dos receptores de superfície celular, os mais conhecidos, são as proteínas G. Singh et al. (2008)

## **5.10 O papel dos Transdutores de Sinais**

As descobertas recentes efectuadas no campo das vias de transdução do sinal e dos factores de transcrição críticos para a diferenciação e função dos osteoblastos, têm permitido novas abordagens ao conhecimento da patogénese da osteoporose.

O gene Wnt-1, é o primeiro membro de uma família de pelo menos 18 diferentes genes em mamíferos, foi inicialmente identificado como oncogene Int1. Com base na sua homologia com a *Drosophila melanogaster* o gene sem asas. O termo Wnt foi introduzido em 1991. Posteriormente, tornou-se claro que as proteínas Wnt, são glicoproteínas ricas em cisteína com 350-380 aminoácidos. Akiyama T. (2000).

A família Wnt é considerada como uma das três principais famílias de moléculas de sinalização. Estão envolvidas na direcção dos processos-chave do desenvolvimento animal, incluindo a proliferação de células-tronco.

A identificação do papel crítico na via de sinalização do Wnt na função de regulação dos osteoblastos é particularmente interessante, já que tem demonstrado ocupar um papel importante na determinação da massa e força ósseas. Akiyama T. (2000).

Os mecanismos precisos através dos quais a sinalização do Wnt altera a função dos osteoblastos não são ainda completamente compreendidos, mas existem provas de que a via canónica da beta-catenina se encontra envolvida e que existe uma interacção com a proteína morfogenética do osso.

A inibição do crescimento do esqueleto pelos glucocorticóides pode ser mediada pelos efeitos na sinalização Wnt. Singh et al (2008).

A identificação dos receptores de vitamina D nas células mononucleares periféricas do sangue provocou o interesse precoce em torno da vitamina D enquanto regulador do sistema imunitário.

A deficiência em vitamina D tem sido ligada a várias doenças diferentes, incluindo a osteoporose mediada pelo sistema imunitário como a doença inflamatória do intestino. Singh et al (2008).

## **VI – TRATAMENTO**

### **6.1 Meios de diagnóstico - Exames laboratoriais e radiografias convencionais**

A realização de exames laboratoriais pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico ou para excluir causas secundárias da perda óssea. A realização de radiografias convencionais pode identificar ou confirmar a existência de fracturas em mulheres com suspeita de fracturas osteoporóticas. No entanto, a radiografia é pouco fiável na avaliação da densidade óssea, pelo que é inadequada como meio de diagnóstico de osteopenia ou de osteoporose em mulheres sem fracturas. Diagnóstico da Osteoporose- (2010)

#### **6.1.1 Determinação da Densidade Mineral Óssea (DMO)**

Os indivíduos identificados como tendo risco de desenvolver osteoporose devem efectuar a medição da DMO, a fim de se estabelecer o diagnóstico de osteopenia ou de osteoporose. O diagnóstico identifica os candidatos para efectuar a terapêutica, embora a decisão de iniciar ou não a mesma esteja dependente de factores de risco adicionais, da história familiar e da história prévia de fracturas.

De entre as diversas técnicas disponíveis para a determinação da DMO, as mais frequentemente utilizadas são:

- Absorciometria de raios-X de dupla energia (Dual Energy X-ray Absorptiometry - DEXA).
- Tomografia quantitativa computadorizada (TQC).
- Ultra-som.

A DEXA é a técnica habitualmente preferida devido à sua ampla disponibilidade, elevada precisão e exactidão, capacidade de determinação da DMO numa grande diversidade de localizações e reduzida exposição a radiação.

Esta técnica recorre a dois feixes de raios X com diferentes níveis de energia:

- O de baixa-energia é atenuado essencialmente pelos tecidos moles produzindo apenas um pequeno sinal detectável.
- O de alta-energia penetra nos tecidos moles e é atenuado essencialmente pelo osso, originando um sinal detectável mais forte. Diagnóstico da Osteoporose (2010).

## 6.2 Tratamento da Osteoporose

Existe actualmente uma grande diversidade de medicamentos úteis para a prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopáusia (OPPM): Brown DL, Robbins R. (1999).

Os bisfosfonatos (BFs) são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Essas drogas são efectivas na redução do cálcio sérico em pacientes com hipercalcemia maligna, assim como também no tratamento da dor óssea, osteoporose e metástases ósseas.

Diversos estudos demonstram que os BFs possuem efeito em outras células além dos osteoclastos. Em células tumorais podem agir induzindo a apoptose, inibindo a proliferação celular, inibindo a adesão e a invasividade celular ou as metástases ósseas. Déborah V. Vasconcellos, et. al. (2004). Canhão H, V. Queiroz M. (2003)

- Os bisfosfonatos, que inibem a reabsorção óssea, são os medicamentos mais utilizados, podendo ser administrados de forma intermitente, com ou sem 5600 UI de vitamina D. Booncamp PM, et. al. (1986)
- Os moduladores selectivos dos receptores de estrogénios (SERM's), que exercem no osso uma acção semelhante à dos estrogénios, inibindo a reabsorção óssea.
- A terapêutica hormonal de substituição (THS), que consiste na administração das hormonas sexuais femininas (estrogénios, progesterona) cuja produção diminui na menopausa. – quando os efeitos vasoactivos o justificam (NHI – Tromboses)

- As calcitoninas, que inibem a reabsorção óssea. Existem evidências que o uso da calcitonina diminui a dor após fractura vertebral.

Actualmente, as doses recomendadas de vitamina D são as seguintes: 800 UI/dia para o calcifediol e 0,25 µg/dia de calcitriol. Ocasionalmente, os doentes tratados com calcitriol, poderão apresentar hipercalcémia e agravamento da hipercalcúria, durante o tratamento, sendo necessário um controle regular do cálcio sérico. Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis ACR Task Force on Osteoporosis Guidelines (1996).

Raloxifeno - É um modelador selectivo do receptor de estrogénio. É um medicamento que age como se fosse estrogénio, mas não o é. Apresenta os seus benefícios sem os seus efeitos colaterais.

Teriparatida - Uma hormona da paratiróide (PTH) - Este fármaco é diferente das outras opções terapêuticas para o tratamento da osteoporose como bifosfonatos, calcitonina, cálcio/vitamina D que agem pela redução da taxa de perda óssea e diminuindo a reabsorção óssea. Body JJ, et al. (2002)

Esta hormona, estimula a formação e a acção dos osteoblastos, promovendo ganho de tecido ósseo. Quando é administrada em baixas doses e de forma intermitente reduz as fracturas vertebrais (67%) e não vertebrais (38%) e aumenta na densidade óssea na coluna e no fémur. Ficou estabelecida a posologia de 20 µg e por um tempo máximo de 24 meses. Neer RM, et al, (2001); Marcus R, et. al. (2002).

No entanto, este fármaco tem bastantes contra-indicações:

- Em pacientes com risco de desenvolverem osteosarcoma.
- Em pacientes com elevação inexplicada da fosfatase alcalina, com doença de Paget ou que foram submetidos à radiação nos ossos.
- O PTH também é contra-indicado para pacientes com hiperparatiroidismo e hipercalcemia.

O PTH só deve ser prescrito após terem sido esgotadas as outras opções terapêuticas como bifosfonatos (alendronato e residronato). Há necessidade de estudos de maior

tempo de observação para permitir conclusões sobre a segurança e a persistência dos efeitos terapêuticos. Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis ACR Task Force on Osteoporosis Guidelines (1996); Neer RM, et al, (2001); Marcus R, et. al. (2002).

A avaliação científica destes esquemas terapêuticos, foi objecto de revisão profunda recente. Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis ACR Task Force on Osteoporosis Guidelines (1996).

Todos eles se têm também mostrado eficazes na prevenção da osteoporose induzida pelos corticosteróides.

Estas opções não devem permitir descurar o controlo da DII em si mesma. De facto, se a redução da DMO na DII estiver efectivamente relacionada com o aumento das citocinas circulantes, o tratamento agressivo e continuado da inflamação intestinal, pode revelar-se, como a medida crucial na prevenção e tratamento da osteoporose que lhe está associada. National Osteoporosis Foundation. (1998). Majumdar SR, Johnson JA, Lier DA, Russell AS, Hanley DA, Blitz S, et al. (2007)

### **6.3 Terapêuticas Não farmacológicas**

Além do tratamento com fármacos, é importante implementar mudanças nos hábitos de vida. Deve-se abandonar o cigarro e evitar excesso de bebidas alcoólicas. Deve-se praticar exercícios físicos, incluindo musculação e dar preferência a alimentos como leite e derivados, cereais, frutos secos e peixe.

O aumento da ingestão de alimentos ricos em cálcio e vitamina D, e quando se julgar necessário, a toma de suplementos contendo estes nutrientes e o aumento do nível de actividade física complementam a terapêutica farmacológica. As terapêuticas da osteoporose não farmacológicas consistem em suplementos de cálcio e de vitamina D e exercício físico adequado.

## VII - Conclusão

A etiopatogenia da osteoporose secundária na DII não está bem esclarecida, no entanto, vários factores podem estar implicados: susceptibilidade genética, má absorção de cálcio e vitamina D, desnutrição, redução da actividade física, défice de estrogénios e androgénios, ressecção do intestino delgado, esta multiplicidade de factores, sugere uma origem multifactorial. Hernandez-D. S, Rodriguez LA (2001).

As principais doenças que estão englobadas nestes parâmetros são: Doença de Crohn (DC); Colite Ulcerosa (CU); Colite Indeterminada. O tratamento deverá seguir por 3 grandes linhas de orientação: reduzir inflamação, corrigir deficiências nutricionais, aliviar os sintomas. Fármacos mais utilizados: aminosalicilatos, corticosteróides, imunossuppressores, antibióticos, anticorpos monoclonais.

Os portadores de doença inflamatória intestinal (DII) apresentam, com frequência, múltiplos factores reconhecidamente associados a risco aumentado de osteoporose. Bonnick SL, Shulman L. (2006). Estes factores justificam que a detecção, prevenção e tratamento da osteoporose e constituem uma preocupação crescente, especialmente nos casos de doença de Crohn (DC) e em crianças.

O efeito dos corticosteróides a nível da massa óssea é bem conhecido, sendo particularmente importante a nível do osso trabecular. O seu uso provoca uma diminuição da formação óssea, por inibição da actividade dos osteoblastos. Cranney. A, et. al. (2000).

Embora os esteróides de acção sistémica constituam um dos principais factores que contribuem para a osteoporose em doenças de inflamação do intestino, um corticosteróide de acção localizada, a budesonida, tem sido cada vez mais utilizada no tratamento da doença de Crohn e da colite ulcerosa graças à ausência de efeitos secundários sistémicos. A prednisona/prednisolona oral foi associada a um aumento (dependente da dose) dos riscos de fractura, começando com uma dose de cerca de 6.7mg/dia. Van S. TP, Leufkens HGM, Cooper C. (2002).

O défice hormonal, resultante do tratamento com corticosteróides, poderá ter um papel importante na patogenia da osteoporose, especialmente nas mulheres pós-menopáusicas e nos homens com hipogonadismo.

Os corticosteroides por via oral têm eficácia no controlo a curto prazo da exacerbação aguda ligeira ou moderada de DC ou CU. A utilização crónica de corticosteróides na manutenção da remissão, mesmo em doses reduzidas, não apresenta benefícios e é prejudicial, uma vez que causa supressão adrenal. A duração da terapêutica nunca deverá exceder os seis meses. Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008).

O equilíbrio nutricional é indispensável para manter todos os processos biológicos. O tracto digestivo é a maior via de absorção de nutrientes. O cálcio é um nutriente chave pelo papel que desempenha em diversos mecanismos intra e extra-celulares. Martinez E., MF., e tal. (2001).

Estudos recentes sugeriram que alterações nas taxas RANKL-OPG podem ser responsáveis pela perda óssea em pacientes com doenças inflamatórias do intestino. Os níveis de OPG e de RANKL no plasma correlacionam-se com a densidade óssea mineral e com os tratamentos actuais para as doenças inflamatórias do intestino. Hsu, Y. et al (2006).

As alterações nessa via reguladora representam um papel importante na osteoporose e no seu tratamento. Dentro das células mononucleares, o factor-chave de transcrição celular é o Factor-Kappa B (NFkB) que regula a transcrição de IL-1, IL-6, IL-8 e de outros péptidos essenciais à resposta inflamatória. Jurado S, et. al. (2010).

Na doença inflamatória do intestino, a resposta imunitária, mediada pelos linfócitos T e por outras células inflamatórias como as macrófagas, levam à produção de várias citocinas pró-inflamatórias tais como a interleuquinas. As interleucinas possuem várias funções, mas a maioria delas está envolvida na activação dos linfócitos e na indução da divisão de outras células. Estes grupos são constituintes dos sistemas imunológicos dos organismos.

Evidências suportam que o IL-6 constitui um factor patogénico na osteoporose que resulta da perda de esteróides, em ambos os sexos. As variações genéticas nos genes



antagonistas do receptor IL-6 e IL-1 estão relacionadas com o desenvolvimento clínico de doenças inflamatórias do intestino e com a amplitude da perda óssea.

Recentemente os investigadores descreveram uma nova via reguladora na família do TNF $\alpha$  que está envolvido no metabolismo ósseo, conhecida como a via RANK-RANKL-OPG, que pode constituir a última via comum responsável pela actividade de muitos dos componentes cuja acção na homeostáse óssea é conhecida. Estudos recentes sugeriram que alterações nas taxas RANKL-OPG podem ser responsáveis pela perda óssea em pacientes com doenças inflamatórias do intestino DII.

Existe actualmente uma grande diversidade de medicamentos úteis para a prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopáusia (OPPM). Brown DL, Robbins R. (1999).

Os bisfosfonatos (BFs) são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Diversos estudos demonstram que os BFs possuem efeito em outras células além dos osteoclastos. Déborah V. Vasconcellos, et. al. (2004).

Raloxifeno - É um modelador selectivo do receptor de estrogénio. É um medicamento que age como se fosse estrogénio, mas não o é. Apresenta os seus benefícios sem os seus efeitos colaterais.

Teriparatida - Uma hormona da paratiróide (PTH) - Esta hormona, estimula a formação e a acção dos osteoblastos, promovendo ganho de tecido ósseo. Quando é administrada em baixas doses e de forma intermitente reduz as fracturas vertebrais. O PTH só deve ser prescrito após terem sido esgotadas as outras opções terapêuticas como bifosfonatos (alendronato e residronato).

Há necessidade de estudos de maior tempo de observação para permitir conclusões sobre a segurança e a persistência dos efeitos terapêuticos. Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis ACR Task Force on Osteoporosis Guidelines (1996); Neer RM, . et al, (2001); Marcus R, et. al. (2002).

Além do tratamento com fármacos, é importante implementar mudanças nos hábitos de vida. Deve-se abandonar o cigarro e evitar excesso de bebidas alcoólicas. Deve-se praticar exercícios físicos, incluindo musculação e dar preferência a alimentos como leite e derivados, cereais, frutos secos e peixe.

## Bibliografia

Adami, S. GHiannini, S, Bianchi, G. et al. (2009) Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. <i>Osteoporos Int.</i> 20.pp.239
Adamopoulos, PB Wordsworth, JR Edwards, DJ Ferguson, NA Athanasou. (2006) - Osteoclast differentiation and bone resorption in multicentric reticulohistiocytosis. <i>Hum Pathol.</i> Vol.37 (9) pp.1176-1185.
American College of Rheumatology Ad Hoc (2001) Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. <i>Arthritis Rheum</i> ; vol. 44 pp.1496-503
Ardizzone S, Bianchi Porro G. (2002) Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. <i>J Intern Med</i> vol. 252 pp. 475-496.
Ardizzone S. Ulcerative colitis. <i>Orphanet encyclopedia.</i> September (2003) <a href="http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-UC.pdf">http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-UC.pdf</a>
Arthur C. Guyton & John E. Hall PhD- (2005) - <i>Textbook of Medical Physiology</i> Edition Saunders; 11 edition
Aspenberg P. (2005) Drugs and fracture repair. <i>Acta Orthop</i> ;76-6:741–8
Avioli VL, Krane SM. (1998) <i>Metabolic bone disease.</i> 3 ed. San Diego: Academic Press,. 811p.
Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S (2008) Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 position development conference. <i>J Clin Densitom</i> 11pp.75–91
Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al. (2002) A Randomized Double Blind Trial To Compare the Efficacy of Teriparatide (Recombinant Human Parathyroide Hormone (1-34) with Alendronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis <i>J Clin. Endocrinol Metabol</i> ;87 pp.4528-35
Bonnick SL, Shulman L. (2006) Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both <i>Am J Med</i> , 119(4 Suppl 1) pp.25-31.
Boonecamp PM, van der Wee-Pals LJA, van Wijk-van Lennep MML, Thesing CW, Bijvoet OL. (1986) Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. <i>J Bone Miner Res</i> vol11 pp.27-39.
Brown DL, Robbins R. (1999) Developments in the therapeutic applications of bisphosphonates. <i>J Clin Pharmacol</i> vol. 39 pp.651-60.

Brown JP, Josse RG (2002) clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. ; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Division of Rheumatology, Centre de recherche du CHUL, Université Laval, Canada. CMAJ. 2002 Nov 12;167(10 Suppl)pp. 1-34.
Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. (2004) Diagnóstico e terapêutica da osteoporose na idade pediátrica. Acta Méd Port; 17: 385-389
Canhão H, Viana Queiroz M. (2003) Evaluation of modifiable osteoporosis risk factors in Portuguese healthy individuals. Ann Rheum Dis; 63 (suppl 1): SP135
Carol & Richard Eustice, (2006) The Role of Calcium and Other Nutrients on Osteoporosis. acesso em <a href="http://www.about.com/health/review.htm">http://www.about.com/health/review.htm</a>
Cooper, G.M. & Hausman, R.E. (2007) The Cell: A Molecular Approach. 4a. Ed. ASM Press,. Washington, DC. Biologia Celular. Elsevier. Rio de Janeiro, R.J. capítulo 14
Cranney. A, Welch V, Adachi J, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. (2000) Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis acesso em <a href="http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001983.html">http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001983.html</a>
Dawson-Hughes B, Tosteson A, Melton L, Baim S, Favus M, Khosla S, et al. (2008) Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. <i>Osteoporos Int</i> ;19:449-58
De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. <i>Osteoporos Int</i> ;16 pp.1330-1338
Déborah V. Vasconcellos, Maria Eugenia L. Duarte, Raquel C. Maia (2004) - Efeito Anti-Tumoral dos Bisfosfonatos: uma Nova Perspectiva Terapêutica. <i>Revista Cancer</i> . 50(1) pp. 45-54
Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. (2000) ;The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. <i>Osteoporosis Int Suppl</i> 6: pp2-17
Delmas PD. (2001) Bone marker nomenclature. <i>Bone</i> 28 p. 575.
Diagnóstico da Osteoporose- (2010) Laboratórios Roche – acesso em: <a href="http://www.osteoporose.com.pt/diagnostico/index.cfm">http://www.osteoporose.com.pt/diagnostico/index.cfm</a>
Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. (2004) Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. <i>Osteoporos Int</i> ;15-10:767–78

Evans S, Ciclitira PJ. (1999) Managing Crohn's disease and ulcerative colitis. Practitioner. Apr;243(1597) pp.307
Flint J, Wu S, Shott S, Suarez E, De Luca F. (2009) Relationships between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL), and growth hormone (GH) secretory status in short children. J Pediatr Endocrinol Metab. 22(12) pp. 1105-12.
Frost HM. (1963) Bone remodeling dynamics. Springfield: Thomas Publishers.
Garnero P, Darte C, Delmas PD. (1999) A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. Bone;24 pp.603-9.
Geboes K. (2001) Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis--how important is it to differentiate? Acta Gastroenterol Belg. Apr-Jun; 64(2) pp.197-200.
GEDII- Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal (2007) <a href="http://gedi.med.up.pt/">http://gedi.med.up.pt/</a>
Gest, Thomas R., Tank, Patrick W. (2009) Atlas de Anatomia Humana Edição: 1ª Artmed
Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD. (2006) Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. Semin Arthritis Rheum;35-5 pp.:293–305.
Glantschnig, H.; Fisher, J.E., Wesolowski, G., Rodan, G. A., Reszka, A. A., (2003) M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. Cell death Differ. 10 pp.1165-1177
Goldman L., Bennett J. C. Cecil (2000) Textbook of Medicine. 21sted. Philadelphia, W. B. Saunders Comp.
Guglielmi G, Perta A, Cammisa M.(2003) Plain radiographs in the study of osteoporotic syndrome.
Gutiérrez-Polo R. (2003) Glucocorticoid-induced osteoporosis. An. Sist Navar vol.26 pp.63-80.
Hanauer SB. (2001) Update on medical management of inflammatory bowel disease: ulcerative colitis. Rev Gastroenterol Disord. 1(4) pp.169-76.
Harada, S. & Rodan, G.A (2003) Control of osteoblast function and regulation of bone mass Nature V. 423 pp.349-355

Hasegawa T, Yoshimura Y, Kikuri T, Yawaka Y, Takeyama S, Matsumoto A et al. (2002) Expression of receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin in culture of human periodontal ligament cells. J Periodontal Res; vol.37 pp.405-11
Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA (2001) Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. Am J Epidemiol.;153 pp.1089-93.
Hill, Peter A.; Reynolds, John.;Meikle Murray C. (1995) Osteoblasts Mediate insulin.like Growth Factor-I and II Stimulation of osteoclast formation and function Endocrinology 136 pp 124-131
Hsu, Y.; NIU, T.; Terwedow, H.A.; Xu.; Feng, Y.; Li, Z.; Brain, J.D.; Rosen, C.J.; Laird, N.; Xu, X. (2006) Variation in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in mem. Hum. Genet. 111 pp.568-577
INE – Instituto Nacional de Estatística (2007) - Dados de 2007 in: Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia (2008) Dados Sobre a população em Portugal acesso em <a href="http://www.spot.pt/faq.asp?faq_tipo=5">http://www.spot.pt/faq.asp?faq_tipo=5</a>
INE (2008) - Estimativas de População Residente em Portugal Índice de envelhecimento, 1975- 2008, Portugal
Ivaska KK, Gerdhem P, Åkesson K, Garnero P, Obrant KJ. (2007) Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. J Bone Miner Res, 22(8)pp.1155-1164.
Johnell O, Kanis JA. (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 17-12 pp.1726–1733.
Jurado S, Garcia-Giralt N, Díez-Pérez A, Esbrit P, Yoskovitz G, Agueda L, Urreiziti R, Pérez-Edo L, Saló G, Mellibovsky L, Balcells S, Grinberg D, Nogués X( 2010) - Effect of IL-1beta, PGE(2), and TGF-beta1 on the expression of OPG and RANKL in normal and osteoporotic primary human osteoblasts. J Cell Biochem.;110(2):304-10.
Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. (2005)Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteoporos Int;16 pp737-42
Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M, Kasai K.(2006) Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. Orthod Craniofac Res vol 9 pp.137-42.
Kobayashi T, Kronenberg H. Minireview (2005) transcriptional regulation in development of bone. Endocrinology. 146- pp. 1012-1017.

Kulkarni M L, Keshavamurthy KS. (2004) Juvenile idiopathic osteoporosis. Indian Pediatr.; 41: 737-740
Langdahl, B L, Ralston, S H, Grant, S F, Eriksen, E F. (1998) Na Sp1 binding site polymorphism in the COLIA1 gene predicts osteoporotic fractures in both men and women. J Bone Miner res, v. 13, p. 1384-1389,
Lee AJ, Hodges JS, Eastell R. (2000) Measurement of osteocalcin. Am Clin Biochem 37:432-46.
Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ, Gerdhem P. (2007) - Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. Osteoporos Int 2007, 18(9):1297-1305.
Lerner, U.H. (2002) Neuropeptidergic regulation of bone resorption and bone formation J. Musculoskel Neuron Interact 2 vol 5 pp. 440-447
Lerouxel, E. Libouban. H Moreau M.F., Baslé, M.F. Audran. M. & Chappard D. (2004) a radiographic and desitometric study. Osteoporos Int. V.15 p 814-819
Lewis NR, Scott BB. (2007) Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. London (UK): British Society of Gastroenterology; p.18
Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W (2006) position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease American Gastroenterological 130(3):935-9.
Luiz C. Junqueira, José Carneiro (2008) Histologia Básica - 11ª Edição Editora: Guanabara
Majumdar SR, Johnson JA, Lier DA, Russell AS, Hanley DA, Blitz S, et al. (2007) Persistence, reproducibility, and cost-effectiveness of an intervention to improve the quality of osteoporosis care after a fracture of the wrist: results of a controlled trial. Osteoporos Int. Vol.18-3:261–70.
Manolagas, S. C. (2000) Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis andt treatment of osteoporosis. Endocrine Reviews v.21. n° 2 pp115-137
Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. (2002) The Skeletal reponse to Teriparatida is largely independent of age initial bone mineral density, and prevalent vertebral fracture in post menoupausal women with OP. J Bone Miner Res. 18(1) pp. 18-23
Martin, A. R., Sornay-Rendu; E. Chandler; J.M. Buboef; F. German, C.J. Delmas, (2002) the impact of osteoporosis on quality of life –the study cohort Bone, vol. 31 n° 1 pp.32-36

<p>Martinez Estrada, MF , A Villa , Breviario F , Orsenigo F , Dejana E , G Bazzoni (2001) Association of junctional adhesion molecule with calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (CASK/LIN-2) in human epithelial caco-2 cells. Biol Chem. Mar 23;276(12) pp. 9291-6.</p>
<p>Melton, LJ III. (1989) Epidemiology of vertebral fractures in women. Am J Epidemiol 129:1000-10.</p>
<p>N K Arden, C Cooper (2002) - Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease Gut 2002;50: pp.9-10</p>
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence. (2008) Systematic review of clinical effectiveness prepared for the guideline: "osteoporosis assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk." NICE</p>
<p>National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement –(2001) - Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 285(6): 785-95</p>
<p>Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. et al, (2001) Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on fracture and Bone Mineral Density in Postmenopausal women with osteoporosis. N England J Med; 344(19) pp.1434-41.</p>
<p>Nusse R (2003) Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. Nature (Lond) 423:448–452</p>
<p>Ogura Yet al. (2001) Frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 411 pp.537-539</p>
<p>Petry CJ, Ong KK, Wingate DL, Brown J, Scott CD, Jones EY, et al. (2005) Genetic variation in the type 2 insulin-like growth factor receptor gene and disparity in childhood height. Growth Horm IGF Res. Vol. 15 pp.363-8.</p>
<p>Pettersson K, Väänänen HK, Åkesson K, Obrant KJ. (2004) - Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. J Bone Miner Res. Vol 19 (3) pp. 386-393.</p>
<p>Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2004) Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): Am J Gastroenterol. Vol. 99 pp 1371-1385.</p>
<p>Raisz, Lawrence G (2005) Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects J Clin Invest- Volume 115, Issue 12. 2005pp.115 (12) pp. 3318–3325.</p>

Recomendações para o tratamento da Osteoporose - Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) (2007) <a href="http://www.spreumatologia.pt/">http://www.spreumatologia.pt/</a>
Reginster JY, Herontin Y, Christiansen C, Gamwell-Henriksen E, Bruyere O, Collette J, et al. (2001) Bone resorption in post-menopausal women with normal and low BMD assessed with biochemical markers specific for telopeptide derived degradation products of collagen type I. <i>Calcif Tissue Int</i> ; 69:130.
Roger D. Kornberg (2000) Architecture of RNA Polymerase II and Implications for the Transcription Mechanism, <i>Science</i> 28 April Vol. 288. no. 5466, pp. 640 - 649
Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF.(2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>N Engl J Med</i> . 353 pp.2462-2476.
Sambrook PN( 2005) How to prevent steroid induced osteoporosis. <i>Ann Rheum Dis</i> .;64 pp.176-8.
Sambrook, PN. (2008) Glucocorticoid-induced osteoporosis. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> vol. 11 pp. 381-385
Sandra Ferreira Alves, Maria de Fátima Pina e Mário Barbosa (2007) Laboratório de Biomateriais, Instituto de Engenharia Biomédica (INEB) Epidemiologia das Fracturas do Fémur em Portugal - Fracturas do Colo do Fémur versus Fracturas de Outras Localizações Não Especificadas do Fémur. <i>Arquivos de medicina</i> , 21(3/4) pp.77-81
Schoon, EJ., Bollani S. Mills PR. et al. (2005) – Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn’s disease <i>Clin. Gastroenterol Hepatol</i> . Vol 3 (2) pp.113-121
Seibel M.J. (2006) Clinical Application of biochemical markers of bone turnover. <i>Arq. Bras- Endocrinol. Metab</i> . V. 50 nº 4 pp.603.620
Shuster, S. (2005) Osteoporosis, a unitary hypothesis of collagen loss in skin and bone. <i>Medical Hypotheses</i> v. 65. Pp 426-423
Singer, F. R. (2001) Metabolic bone disease in Felig P. Frohman LA. <i>Endocrinology &amp; Metabolism</i> eds. McGraw Hill p. 1179-1220
Singh et a (2008). <i>BMC Immunology</i> 9:25 doi:10.1186/1471-2172-9-25
Smith W. (2004) <i>Pediatrics Gastrointestinal disease</i> 2004:40(1):789-824



<p>Somnath, Chatterji OMS. (2007). - Coordenadora do estudo Global sobre o Envelhecimento e a Saúde Adulta da Organização Mundial da Saúde. Acesso em <a href="http://www.who.int/en/">http://www.who.int/en/</a></p>
<p>Stolina, M; Adaamu, S.; Ominsky, M.; Dwyer, D; Asuncion, F. Geng, Z. Middleton, S.; Brown, H.; Pretorius, J; Schett, G.; Bolon, B.; Feige, U., Zack D., Kosterniuk, P. J. (2005) RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 20 pp. 1756-1765</p>
<p>Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis ACR Task Force on Osteoporosis Guidelines (1996) Recommendations for The Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. <i>Arthritis &amp; Rheumatis</i> 39(11) pp. 1791-1801.</p>
<p>Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. <i>Osteoporos Int</i>;13 pp.777-87</p>
<p>Vestergaard P. Rejnmark L. Mosekilde L. (2008) Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures. <i>Calcif. Tissue Int.</i> vol. 82 (4) pp.249-257</p>
<p>Vitamina D – (2007) -NOF - National Osteoporosis Foundation. Prevention Vitamin. NOF Scientific Statement. July 26, 2007. <a href="http://www.nof.org/prevention/calcium_and_VitaminD.htm">http://www.nof.org/prevention/calcium_and_VitaminD.htm</a></p>
<p>William A Rowe, MD, (2009) Consulting Staff, Gastroenterology Associates - Contributor Information and Disclosures Inflammatory Bowel Disease Access in <a href="http://emedicine.medscape.com/article/179037-overview">http://emedicine.medscape.com/article/179037-overview</a></p>
<p>Wysolmerski JJ, Insogna KL. (2008) The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. In: Kronenberg HM, Schlomo M, Polansky KS, Larsen PR, eds. <i>Williams Textbook of Endocrinology</i>. 11th ed. St. Louis, MO: WB Saunders;chap 266.</p>
<p>Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL, et al. (2002) Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. <i>J Clin Invest.</i>;110 pp.771-81.</p>
<p>Zouiten-Mekki et al (2009) Tolllike receptor 4 (TLR4) polymorphisms in Tunisian patients with Crohn's disease: genotype-phenotype correlation <i>BMC Gastroenterology</i> 2009, 9:62doi:10 pp. 1186/1471 Acesso em: <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-230X/9/62">http://www.biomedcentral.com/1471-230X/9/62</a></p>