

OSTEOPOROSE

Introdução

A osteoporose é um distúrbio do metabolismo ósseo, melhor definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “a redução da massa óssea, associada a um desarranjo da microarquitetura do osso, que resulta em maior fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas”. É a doença metabólica óssea mais prevalente, caracterizando-se por um aumento na porosidade do osso cortical e afinamento do osso trabecular. Há, portanto, diminuição na quantidade de osso, porém sua composição se mantém.

A osteoporose é um importante problema de saúde pública, visto que gera grandes custos anualmente devido à alta incidência de fraturas. Na população branca de países desenvolvidos, cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade acima de 50 anos terão fraturas por fragilidade óssea no decorrer do resto de suas vidas. Ademais, nas mulheres, o risco de ter fratura de quadril é 1 em 6, enquanto o risco de desenvolver câncer de mama é 1 em 9 (1). Uma mulher de 50 anos apresenta um risco de fratura osteoporótica durante a vida de 17,5% para o colo do fêmur, 15,6% para as vértebras, 16% para o rádio distal, e de aproximadamente 40% em qualquer outro local do esqueleto (2). Afeta mais de 20 milhões de norte-americanos/ano, e estima-se que gere um custo total anual – em decorrência das fraturas - de 20 bilhões de dólares nos EUA e 30 bilhões de dólares na União Européia (1).

Causas

A osteoporose pode resultar de diversas causas, acometendo tanto homens como mulheres, incluindo crianças e adolescentes. A causa mais comum é a deficiência de estrogênio no período pós-menopausa.

A densidade óssea em adultos, depende da obtenção de massa obtida ao longo da vida. Assim, uma deficiência na obtenção de uma massa óssea ideal, pode ser um fator de risco para fraturas em idades mais avançadas. Ela é definida como a quantidade de osso por unidade de volume, e pode ser afetada por inúmeros fatores como: sexo, raça, genética, esteróides gonadais, hormônio do crescimento, momento em que ocorre a puberdade, ingestão de cálcio e exercício. Homens e afrodescendentes costumam ter densidade mineral óssea maior do que a de mulheres e

caucasianos. Os fatores genéticos são responsáveis por até 80% da densidade de massa óssea, especialmente pelo alelo receptor da vitamina D e genes para o colágeno 1A1, receptor de estrogênio e fator de crescimento tipo-insulina 1 e sua proteína ligadora. Em um estudo recente, foram identificados dois polimorfismos de nucleotídeos para os quais há evidência de associação com densidade mineral óssea ou fraturas osteoporóticas: rs4355801 no cromossomo 8 perto do gene *TNFRSF11B* (osteoprotegerina) e rs3736228 no cromossomo 11 no gene *LRP5* (proteína relacionada ao receptor de LDL) (3).

Há ainda as causas ditas secundárias, capazes de levarem à osteoporose. Dentre elas, distúrbios metabólicos (hipogonadismo, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hipercortisolismo, entre outras), doenças gastrintestinais (síndrome da má-absorção, gastrectomia subtotal, etc.), distúrbios da medula óssea (mieloma múltiplo, linfoma, leucemia, etc.), doenças do tecido conjuntivo (artrite reumatóide, Síndrome de Marfan, osteogênese imperfeita), drogas (álcool, glicocorticóides, heparina, quimioterapia), imobilização, entre outras.

Fisiopatologia

A densidade mineral óssea é adquirida desde a fase intra-uterina, passando pela infância e aumentando significativamente durante a puberdade atingindo um pico no adulto jovem. A partir daí ocorre uma estabilização durante anos, declinando no fim da idade adulta. Em mulheres, após a menstruação a velocidade de perda óssea é acentuada drasticamente, sendo que podem perder até um terço do osso trabeculado e 15% do osso cortical nos primeiros 5 a 10 anos de menopausa. Este grupo é classificado como osteoporose do tipo I, ou “pós-menopausa”.

Durante a vida adulta, ocorrem ciclos equilibrados de reabsorção óssea seguidos de formação óssea. Quando ocorre um desequilíbrio entre a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos - isto é, do remodelamento ósseo -, favorecendo a reabsorção óssea, desenvolve-se a osteoporose.

Na osteoporose senil, ocorre diminuição do potencial replicativo e biossintético dos osteoblastos juntamente à perda da potência biológica das proteínas ligadas à matriz extracelular (fatores de crescimento). Há ainda diminuição da atividade replicativa das células osteoprogenitoras.

Na osteoporose pós-menopausa, acredita-se que a reabsorção acelerada do osso decorrente da escassez de estrogênio cause supressão do hormônio paratireoideano, reduzindo a formação de 1,25-diidroxivitamina D e diminuindo a absorção de cálcio pelo intestino. Também é necessário compreender os efeitos do

estrogênio sobre o remodelamento ósseo. Acredita-se que os efeitos do estrogênio estejam ligados a um sistema de moléculas chamadas ligantes do receptor do ativador do fator nuclear- κ B (RANKL), pelo seu receptor (RANK) e por seu receptor solúvel, a osteoprotegerina. O RANKL é expresso na superfície dos precursores de osteoblastos, enquanto o RANK é expresso na superfície dos precursores de osteoclastos. Na presença de fator estimulante de colônias de macrófagos, ocorre ligação do RANK ao RANKL, proporcionando a diferenciação de precursores de osteoclastos em osteoclastos maduros. A osteoprotegerina liga-se ao RANKL, impedindo essa diferenciação em osteoclastos maduros. É aí que se encontra a ação do estrogênio: na ausência deste, ocorre diminuição da produção de osteoprotegerina, aumentando a expressão de RANKL nas células precursoras de osteoblastos, aumentando a diferenciação de osteoclastos maduros, e conseqüentemente, levando a reabsorção óssea. A deficiência de estrogênio aumenta ainda a produção esquelética de citocinas capazes de induzir a reabsorção óssea, como IL-1, IL-6 e TNF e reduz a produção esquelética de fatores de crescimento que induzem a formação óssea, como fator de crescimento-1 similar à insulina e fator de crescimento- β transformante. Um efeito direto do estrogênio em acelerar a apoptose dos osteoclastos também foi atribuído ao fator de crescimento- β transformante, sendo que sua redução tem impacto na redução da apoptose dessas células (1). O TNF ainda estimula a produção do fator estimulante de colônias de macrófagos, formando um ciclo vicioso.

A redução do exercício físico também parece exercer papel importante na redução da massa óssea, visto que as forças mecânicas são estímulos indispensáveis ao remodelamento ósseo. Daí se obtém ainda a explicação para a perda de massa óssea em membros imobilizados ou paralisados. Os exercícios contra a resistência são os que mais estimulam a formação de massa óssea, em comparação com aqueles que exigem ciclos repetitivos de carga, como corridas.

Dentre as principais causas secundárias podemos ter as seguintes bases fisiopatológicas para desenvolvimento de osteoporose:

- Hipertireoidismo: a produção excessiva de hormônio tireoideano induz a perda de massa óssea.
- Hiperparatireoidismo: produção excessiva e contínua do paratormônio leva a perda da massa óssea. Entretanto sua administração gradual e dosada pode levar à formação óssea (usado inclusive no tratamento).
- Hipogonadismo: a deficiência de testosterona acelera a perda da massa óssea.
- Cigarro: diminui a densidade óssea em homens e mulheres. Provoca redução nos níveis de estradiol (principal estrogênio, hormônio que estimula os folículos ovarianos a liberarem os óvulos) e acelera a menopausa em mulheres.

- Uso de Glicocorticóides: acelera a reabsorção da massa óssea ainda nos primeiros meses de tratamento, principalmente em vértebras.

Fatores de Risco

Os fatores de risco são divididos em modificáveis e não-modificáveis. Entre os não modificáveis estão: sexo feminino, menopausa prematura, amenorréia primária ou secundária, hipogonadismo primário ou secundário, idade avançada, descendência européia ou asiática, fraturas prévias, história familiar de fratura de quadril, baixa densidade óssea, tratamento continuado com glicocorticóides, artrite reumatóide, hipertireoidismo e hiperparatireoidismo. Os modificáveis são: fumo, abuso de bebidas alcoólicas, dieta pobre em cálcio, hipovitaminose D, quedas freqüentes, imobilização prolongada e sedentarismo.

Manifestações Clínicas

A osteoporose costuma ser assintomática, a menos que ocorra uma fratura. Os locais mais frequentemente acometidos compreendem vértebras, porção distal do rádio, osso do quadril, costelas, úmero e colo do fêmur. As fraturas de fragilidade geralmente ocorrem por quedas, mas podem ser causadas por traumas mínimos como espirrar, tossir ou erguer um objeto. Os locais mais acometidos por fraturas de coluna, são as regiões torácicas médias e baixas e lombares superiores. Nos pacientes em que os processos de fratura vertebral resultam em deformidades, podem apresentar dor crônica, diminuição da altura e uma combinação de cifose dorsal e lordose cervical, adotando uma posição característica conhecida como “corcunda de viúva”.

As fraturas mais perigosas são a de quadril. Estão geralmente associadas a quedas, e podem ser determinadas pelo modo como o paciente vai ao chão, estando comumente associadas a quedas em que o paciente cai de lado, possivelmente por menor quantidade de tecidos moles que absorvam o impacto nessa região. As fraturas de quadril estão associadas ainda a maior incidência de tromboembolismo pulmonar e infecções hospitalares, diminuindo a taxa de sobrevivência entre esses indivíduos ou fazendo com que necessitem de cuidados de enfermagem domiciliar.

Pode haver ainda dor lombar aguda decorrente do estiramento do periósteo. A cifose torácica progressiva com invasão da borda pélvica pelas costelas, pode causar diminuição do espaço abdominal, causando náusea, vômitos e saciedade precoce.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na quantificação de massa óssea, sendo que o método com melhor relação eficácia/efetividade e custo/benefício é a densitometria óssea, um método de boa acurácia, reproduzível e não-invasivo. A absorptometria de dupla emissão com raios X (DMO) possui ainda baixa radiação, sendo, portanto o método de avaliação mais utilizado atualmente.

Foi proposta pela OMS uma estratificação da osteoporose, baseada em escores T (número de desvios padrões pelo qual a densidade óssea do paciente difere do pico de densidade óssea de indivíduos do mesmo sexo e etnia) ou escores Z (número de desvios padrões pelo qual a densidade óssea do paciente difere de indivíduos de mesma idade com o mesmo sexo e etnia). O escore T é o mais empregado. Assim, se o paciente apresenta diminuição da densidade mineral óssea entre 1 ou 2,5 desvios padrões pelo escore T, é diagnosticada osteopenia. Se a diminuição for acima de 2,5 desvios padrões, é diagnosticada osteoporose. Estudos mostram que para cada diminuição de um desvio padrão, há aumento de 3 vezes na chance de fraturas (2).

Atualmente, as indicações formais para estudo de massa óssea são focadas em mulheres com deficiência de estrogênio (para tomada de decisões acerca de terapia de reposição hormonal), pacientes com anormalidades vertebrais ou osteopenia prévia, em pacientes que fazem uso crônico de glicocorticóides, em pacientes com hiperparatireoidismo primário assintomático (para diagnosticar baixa massa óssea e identificar aqueles com risco de doença esquelética severa que poderão vir a ser candidatos à intervenção cirúrgica) e para monitorar resposta ao tratamento.

A Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá estipulou indicações para uso de densitometria óssea em pacientes com: antecedentes pessoais de fratura após os 40 anos em punho, vértebras ou quadril; parente de primeiro grau com osteoporose; mulheres com IMC < 20 ou peso < 57,8kg; menopausa antes dos 45 anos ou hipogonadismo crônico; uso de glicocorticóides por mais de 3 meses ou Síndrome de Cushing; hiperparatireoidismo primário; uso prolongado de anticonvulsivantes; síndrome da má-absorção crônica ou desnutrição; quimioterapia; diminuição documentada de altura e cifose pós-menopausa (4). Há ainda outros instrumentos que usam diferentes critérios para indicação de densitometria óssea, como a Fundação Nacional de Osteoporose (NOF), Estimativa Simples do Risco Estimado de Osteoporose (SCORE) Instrumento de Avaliação do Risco de Osteoporose (ORAI) Idade, Tamanho, Corporal, Não uso de estrogênios (ABONE). Esses instrumentos

valem-se do somatório de fatores de risco, e atribuem um escore mínimo para a realização de densitometria óssea.

Tratamento

O manejo não farmacológico do paciente com osteoporose inicia com a educação deste acerca da sua doença. Os fatores de risco devem ser considerados e deve-se tentar reduzi-los. Idosos têm maior propensão a quedas devido à massa e força muscular reduzidas, diminuição das partes moles, doenças do SNC (lentificação dos reflexos, perda do equilíbrio, visão e coordenação prejudicadas), uso de medicamentos sedativos, hipnóticos, psicotrópicos e álcool. A prevenção pode ser feita através de instalação de pisos com superfícies escorregadias, uso de tapetes e sapatos antiderrapantes, boa iluminação, corrimão e apoios nos banheiros e escadas, uso de bengalas e apoios, evitar obstáculos que possam causar quedas (como animais domésticos), intensificação dos exercícios físicos de impacto e suspensão do hábito tabagístico, redução do uso de álcool e das medicações capazes de reduzir reflexos.

A terapia farmacológica deve iniciar sempre com cálcio e vitamina D. Recente meta-análise evidenciou que uso de cálcio ou combinação de cálcio e vitamina D é indicado para prevenção de fraturas causadas por osteoporose em pessoas com mais de 50 anos, sendo que melhor resposta terapêutica era obtida com doses mínimas de 1200mg de cálcio e 800 IU de vitamina D combinados (5). Em mulheres com deficiência de estrogênio, deve ser feita terapia de reposição hormonal, pois possui a capacidade de aumentar a massa óssea. Porém, deve ser utilizada com cuidado, pois sabidamente aumenta a incidência de câncer de mama e ocorrência de tromboembolismo (2). Os bisfosfonados (alendronato, risendronato, ibandronato e ácido zoledrônico) são a referência do tratamento farmacológico, e atuam na inibição da reabsorção óssea, reduzindo o risco de fraturas. Podem ser usados ainda moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (raloxifeno), calcitonina (diminui a reabsorção óssea), ranelato de estrôncio (atua tanto diminuindo a reabsorção quanto aumentando a formação óssea) e em casos mais graves, derivados de paratormônio (teriparatida).

Referências Bibliográficas

1. Philip Sambrook, Cyrus Cooper. *Osteoporosis*. Lancet 2006; 367: 2010–18.
2. Radominski SC, Pinto-Neto AM, Marinho RM, Costa-Paiva LHS, Pereira F AS, Urbanetz AA, Ferrari AEM, Baracat EC. *Osteoporose em Mulheres na Pós-Menoopausa*. Projeto Diretrizes, 27 de agosto de 2002.
3. J B Richards, F Rivadeneira, M Inouye, T M Pastinen, N Soranzo, S G Wilson, T Andrew, M Falchi, R Gwilliam, K R Ahmadi, A M Valdes, P Arp, P Whittaker, D J Verlaan, M Jhamai, V Kumanduri, M Moorhouse, J B van Meurs, A Hofman, H A P Pols, D Hart, G Zhai, B S Kato, B H Mullin, F Zhang, P Deloukas, A G Uitterlinden, T D Spector. *Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study*. Lancet 2008; 371: 1505–12
4. Yuen KC, Kendler D, Khan A, Brown J, Fortier M. *Osteoporosis: In “Osteoporosis”*. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2000/2001. p.31-41.
5. Benjamin M P Tang, Guy D Eslick, Caryl Nowson, Caroline Smith, Alan Bensoussan. *Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis*. Lancet 2007; 370: 657–66.

Livros e Revistas:

- Cecil. *Tratado de Medicina Interna*. Volume II. 22ª Edição, Editora Elsevier, 2005. pg 1804 – 1813.
- Robbins e Cotran. *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. 7ª Edição, Editora Elsevier. Pg 1341 – 1343.
- Gene G. Hunder. *Atlas of Rheumatology*. 2ª Edição. Current Medicine.
- Tourinho TF, Azevedo ED. *Doenças Osteometabólicas e Osteoporose – Perguntas Essenciais em Reumatologia*. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Ano I, 2008. pg 23 – 30.