



Coalizão Saúde
e Osteoporose

Manual Brasileiro de **OSTEOPOROSE**

Orientações práticas para os profissionais de saúde



Envidamos os nossos melhores esforços para que as informações contidas neste manual estejam completas e sejam fidedignas. Todos os dados foram atualizados pelos organizadores e colaboradores até a data de lançamento. Os organizadores se empenharam para referenciar e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais. Este manual destina-se exclusivamente a profissionais de saúde. Considerando a constante evolução das ciências da saúde, recomendamos que os leitores consultem sempre outras fontes confiáveis, de modo a se certificarem de que as informações contidas nesta publicação estão corretas e de que não houve alterações em seu conteúdo. Todo o conteúdo utilizado neste manual foi elaborado por seus organizadores e colaboradores, que assumem total responsabilidade pela originalidade do texto, e não reflete a posição da editora.

MANUAL BRASILEIRO DE OSTEOPOROSE: ORIENTAÇÕES PRÁTICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
Copyright © 2021 by ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE QUALIDADE DE VIDA
Direitos exclusivos para a língua portuguesa.

Todos os direitos de reprodução, tradução e cópia deste manual estão reservados à Associação Brasileira de Qualidade de Vida. É proibida a reprodução total ou parcial, sob quaisquer meios, sem permissão expressa.

Editorado por:



Rua Doutor Luiz Migliano, nº 1.986
Edifício Bonnaire Office, cj. 728
Jardim Caboré – São Paulo/SP – CEP: 05711-001
Tel. (11) 3807-3808
contato@editoraclannad.com.br | www.editoraclannad.com.br

Direção executiva e comercial: André Araujo e Silvio Araujo
Gestão editorial: Denis Souza
Desenvolvimento de projeto: Gabriel Meneses
Revisão e produção: Henrique Malfará
Diagramação: Julia Mori, Irene Ruiz, Ricardo Lima e Sheila Elias

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Manual brasileiro de osteoporose : orientações
práticas para os profissionais de saúde /
organização Adriana Orcesi Pedro , Pérola
Grinberg Plapler , Vera Lúcia Szejnfeld. -- 1.
ed. -- São Paulo : Editora Clannad, 2021.

ISBN 978-65-89832-00-3

1. Diagnóstico por imagem 2. Fraturas - Tratamento
3. Medicina 4. Osteoporose 5. Osteoporose - Prevenção
6. Profissionais da saúde I. Pedro, Adriana Orcesi.
II. Plapler, Perola Grinberg. III. Szejnfeld, Vera
Lúcia.

21-60893

CDD-616.716
NLM-WB-940

Índices para catálogo sistemático:

1. Osteoporose : Diagnósticos e tratamento :
Medicina 616.716
Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



ORGANIZAÇÃO

Adriana Orcesi Pedro

Livre-docente em Ginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Presidente da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Membro do Regional Advisory Council – Latin America da International Osteoporosis Foundation (IOF).

Pérola Grinberg Plapler

Fisiatra, mestre e doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Diretora científica da Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação (ABMFR). Diretora da Divisão de Medicina Física do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (IOT – HC-FMUSP).

Vera Lúcia Szejnfeld

Professora adjunta da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenadora do Setor de Doenças Osteometabólicas da Disciplina de Reumatologia da Unifesp. Professora orientadora do curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Reumatologia da Unifesp. Coordenadora do Comitê de Doenças Ósseas e Osteoporose da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Ex-presidente da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo – ABRASSO (2014-2016).



COLABORAÇÃO

Adriana Braga de Castro Machado

Especialista em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBBG) e Associação Médica Brasileira (AMB). Geriatra pelo Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista (Unesp), mestre em Osteoporose pela University of Sheffield (Inglaterra) e doutora em Saúde Coletiva pela Unesp. Vice-presidente da Fragility Fracture Network Global – Suíça (2011-2013). Presidente da Fragility Fracture Network Brasil (2019-2021).

Adriana Orcesi Pedro

Livre-docente em Ginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Presidente da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Membro do Regional Advisory Council – Latin America da International Osteoporosis Foundation (IOF).

André Manoel Inácio

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Residência Médica pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) de Passo Fundo (RS). Título de Especialista em Ortopedia e Traumatologia pela Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT). Coordenador do FLS OSTI – Paraná. Mentor da International Osteoporosis Foundation (IOF).

Ben-Hur Albergaria

Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Pesquisador e Diretor Técnico do Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose (CEDOES).

Bruno Ferraz de Souza

Doutor em Endocrinologia pela University College London, Reino Unido. Médico assistente e líder de Grupo de Pesquisa no Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) da Divisão de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

César Eduardo Fernandes

Professor titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

Charlles Helden de Moura Castro

Professor adjunto da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Claudio Marcos Mancini Junior

Ex-presidente da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo (ABOOM). Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT – regional Mato Grosso do Sul). Título de Especialista em Ortopedia e Traumatologia pela SBOT. Titulado em Densitometria Óssea pelo Congresso Brasileiro de Radiologia (CBR).

Diogo Guilherme Leão Edelmuth

Médico radiologista dos grupos de Radiologia Musculoesquelética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e do Hospital Sírio-Libanês.

Diogo Souza Domiciano

Assistente-doutor do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Membro da Comissão de Densitometria Óssea da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). Núcleo de Osteoporose e Saúde Óssea do Hospital Sírio-Libanês.

Fabio Tavano

Especialista em Ortopedia e Traumatologia pela Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT). Especialista em Cirurgia de Ombro e Cotovelo pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Ombro e Cotovelo (SBCOC). Presidente da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo Regional São Paulo (ABRASSO-SP), 2022-2023. Membro Diretor da ABRASSO, 2021-2022. Atual Pós-Graduando em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Fania Cristina Santos

Professora mestra e doutora na Disciplina de Geriatria e Gerontologia (DIGG) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialista em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM) e em Dor pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED). Chefe do Serviço de Dor e Doenças Osteoarticulares da DIGG-Unifesp. Membro do “Comitê de Dor no Idoso” da SBED e da “Comissão de Dor” da SBGG.

Fernanda Brunacci

Nutricionista, mestre em Nutrição Experimental pela Universidade de São Paulo (USP). Doutoranda da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Fernanda Martins Gazoni

Médica especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM). Especialista em Terapia Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências (Unifesp) e assistente no Serviço de Dor e Doenças Osteoarticulares da Disciplina de Geriatria e Gerontologia DIGG-Unifesp. Membro do “Comitê de Dor no Idoso” da SBED e da “Comissão de Dor” da SBGG.

Flávia Kuhn

Fisiatra, assistente do Instituto de Medicina de Reabilitação Lucy Montoro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IMRea – HC-FMUSP). Professora voluntária das Disciplinas de Discussão Integrada de Casos e Reabilitação da FMUSP.

Francisco José Albuquerque de Paula

Professor associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Pesquisador de Produtividade em Pesquisa do CNPq. Presidente da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO).

Luciano de Melo Pompei

Professor auxiliar da Disciplina de Ginecologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Luiz Fernando Tikle Vieira

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). Membro titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT) – vice-presidente da regional Rondônia. Membro do Comitê de Doenças Osteometabólicas da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo (ABOOM). Atuação em Densitometria Óssea pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR). Coordenador do Serviço FLS (REVITA) – Governo do Estado de Rondônia. Mentor da International Osteoporosis Foundation (IOF).

Marcelo Bordalo Rodrigues

Médico radiologista, coordenador dos grupos de Radiologia Musculoesquelética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e do Hospital Sírio-Libanês.

Marcelo Luis Steiner

Professor assistente do Departamento de Ginecologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Secretário da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Coordenador de Ensino e Pesquisa da Matter Group.

Mariana Ortega Perez

Reumatologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Doutoranda da Disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Mariela Diament Socolowski

Fisiatra e médica assistente do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (IOT-HC-FMUSP).

Marília B. R. Camargo

Médica endocrinologista, mestre e doutora em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Marise Lazaretti Castro

Livre-docente, professora adjunta e chefe do Setor de Doenças Osteometabólicas da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Mayra Macena Gomes

Endocrinologista com residência em Clínica Médica e Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). Aluna de doutorado no Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

Mônica Rodrigues Perracini

Fisioterapeuta, especialista em Gerontologia. Professora do Programa de Mestrado e Doutorado em Fisioterapia da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). Professora colaboradora do Programa de Mestrado e Doutorado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Diretora Científica da Fragility Fracture Network Brasil (2019-2021).

Pérola Grinberg Plapler

Fisiatra, mestre e doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Diretora científica da Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação (ABMFR). Diretora da Divisão de Medicina Física do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (IOT – HC-FMUSP).

Polyana de Vargas Teixeira

Graduada em Medicina e pós-graduada em Ginecologia pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB). Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Atuação em Densitometria Óssea pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR). Professora adjunta da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Universitário São Lucas (RO).

Rodolfo Strufaldi

Professor assistente do Departamento de Ginecologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Mestre e doutor em Ginecologia pela FMABC. Membro da Comissão Especializada em Climatério da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

Rosa Maria Rodrigues Pereira

Professora titular de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP).

Sergio Setsuo Maeda

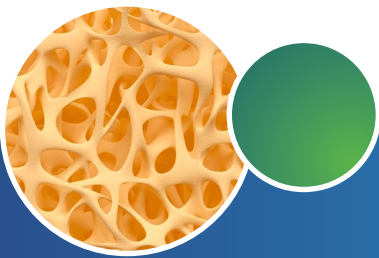
Médico assistente da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Vera Lúcia Szejnfeld

Professora adjunta da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenadora do Setor de Doenças Osteometabólicas da Disciplina de Reumatologia da Unifesp. Professora orientadora do curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Reumatologia da Unifesp. Coordenadora do Comitê de Doenças Ósseas e Osteoporose da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Ex-presidente da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo – ABRASSO (2014-2016).

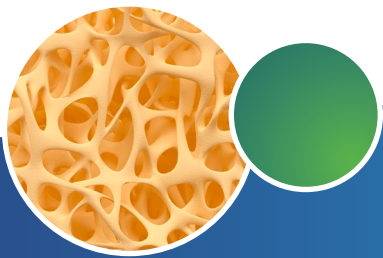
Wanda Heloisa Rodrigues Ferreira

Reumatologista titulada pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Coordenadora da Comissão de Relação com Pacientes da SBR. Ex-presidente da Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro – SRRJ (1998-2000). Coordenadora e facilitadora dos Cursos de Educação em Saúde sobre Doenças Reumáticas no Brasil, realizados em parceria com a SBR, e dos Cursos de Capacitação sobre Doenças Reumáticas na Atenção Básica – PSFs, em Petrópolis (RJ). Fundadora e presidente do Instituto Gruparj Petrópolis.



APOIO





PREFÁCIO

A espada se afia na luta

Apesar dos tempos de pandemia, tão difíceis, com muitas lágrimas, perdas, inseguranças, mas também novos desafios, fizemos do “novo normal” uma época muito produtiva. Colegas apaixonados pela osteoporose, liderados pelo Dr. Alberto J. N. Ogata, representando a Associação Brasileira de Qualidade de Vida (ABQV), constituíram o grupo intitulado “Coalizão de Saúde e Osteoporose”.

O objetivo inicial era entender as necessidades de médicos, pertencentes às diferentes sociedades científicas, para a melhor condução no diagnóstico e tratamento de pacientes com osteoporose.

Dentre as inúmeras propostas, destacou-se a importância da publicação de um manual prático, que fosse útil a quaisquer profissionais da saúde, os quais se propusessem a atender pacientes com osteoporose em sua prática diária. Dessa forma, teve origem o **Manual Brasileiro de Osteoporose: Orientações Práticas para os Profissionais de Saúde**, que agora apresentamos.

Fomos indicadas para coordenar esta obra e, com muita honra, encaramos o desafio, definindo os capítulos, o formato e os autores a serem convidados, com a ideia de fazer um manual prático no qual fossem apresentados de maneira clara e concisa os intrincados caminhos da osteoporose.

Visando a uma abordagem médica, orientada para a prevenção e o tratamento da osteoporose, e tendo como foco a multidisciplinaridade, envolvemos colegas endocrinologistas, epidemiologistas, fisiatras, geriatras, ginecologistas, ortopedistas, radiologistas e reumatologistas. Este livro traz capítulos de renomados colegas sobre epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da osteoporose, além de como criar um FLS para prevenir novas fraturas.

Todos os textos foram escritos por especialistas em suas respectivas áreas, os quais, apesar de seus compromissos, sobretudo no último ano, se envolveram com entusiasmo. Registramos, portanto, nossos agradecimentos aos colegas que se dedicaram a escrever. Agradecemos à ABQV, que coordenou essa iniciativa e tornou possível sua realização, à Amgen, na figura de Érika Kawazoe, pelo apoio financeiro, e à Editora Clannad, pela editoração dos capítulos.

Com a finalização deste trabalho, que demandou horas de dedicação para escrever, reler e revisar cada um dos capítulos, em um genuíno e gratificante trabalho de equipe, ficamos com a impressão de que “a espada se afiou na luta”. Em um ano tão turbulento, com tantos obstáculos, lançamos um livro que acreditamos que será uma excelente referência e servirá de estímulo para o entendimento da osteoporose, para profissionais da saúde em hospitais, consultórios e ambulatórios da rede pública. Inúmeros progressos já foram alcançados, mas ainda há um longo caminho a ser percorrido para a prevenção efetiva das fraturas por fragilidade óssea.

Leia. Cuide-se. Saúde.

Com a nossa gratidão,

Adriana Orcesi Pedro
Pérola Grinberg Plapler
Vera Lúcia Szejnfeld



APRESENTAÇÃO

Há algumas décadas, temos observado uma maior participação de pessoas idosas em nossa população. Nesse contexto, a sociedade tem o desafio de buscar proporcionar envelhecimento com qualidade, considerando-se os determinantes sociais de saúde. Isso envolve a ação articulada entre os diversos setores (intersectorialidade) com a responsabilidade compartilhada e a gestão conjunta em prol de um projeto comum.

O enfrentamento das condições crônicas e seus fatores de risco, pela sua alta prevalência e o impacto em termos de incapacidade, perda da qualidade de vida e morte prematura, é particularmente relevante.

A osteoporose tem sido considerada uma questão relevante de saúde pública, pois pode levar à ocorrência de fraturas capazes de trazer perda de autonomia, incapacidade e morte, além de impactos relevantes para o sistema de saúde, para as famílias e para todo o país.

A abordagem da osteoporose exige a coordenação do cuidado, com a adoção de modelos lógicos que incluem o apoio ao autocuidado apoiado, o uso de protocolos clínicos baseados em evidências científicas e a articulação entre os diferentes níveis de atenção.

Os profissionais de saúde precisam estar atualizados para que possam utilizar as alternativas mais efetivas, atuar em rede e conseguir os melhores desfechos.

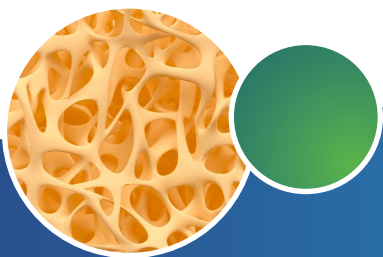
Com esse intuito, o Manual Brasileiro de Osteoporose foi concebido para oferecer as informações mais atualizadas, escritas por grandes especialistas, mas com linguagem acessível aos profissionais de saúde de todo o Brasil. Os capítulos foram cuidadosamente selecionados, e os conteúdos, revisados e integrados pelas professoras Adriana Orcesi Pedro, Pérola Grinberg Plapler e Vera L. Szejnfeld, as quais trabalharam nos últimos meses com grande dedicação e cuidado para oferecer uma obra prática, mas com grande rigor científico.

Esta obra é parte da iniciativa da Coalizão de Saúde e Osteoporose, que reúne entidades médicas, de pacientes e da sociedade civil para estimular a criação de políticas públicas a fim de que a osteoporose não traga impactos significativos à qualidade de vida da população brasileira.

Boa leitura!

Alberto J. N. Ogata

Coordenador da Coalizão de Saúde e Osteoporose



SUMÁRIO

Capítulo 1 Conceito de osteoporose e impacto em saúde pública.....	17
Capítulo 2 Fisiopatologia da osteoporose.....	23
Capítulo 3 Fatores de risco.....	31
Capítulo 4 Aplicando o FRAX®.....	35
DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE	41
Capítulo 5 Quadro clínico da osteoporose.....	43
Capítulo 6 Exames laboratoriais.....	49
Capítulo 7 Densitometria óssea: indicações, interpretação e artefatos.....	53
Capítulo 8 Radiologia na investigação da fratura.....	57
TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA OSTEOPOROSE	63
Capítulo 9 Cálcio e outros minerais.....	65
Capítulo 10 Vitaminas D e K.....	71
Capítulo 11 Exercícios físicos e reabilitação pós-fratura.....	79
Capítulo 12 Prevenção de quedas.....	83

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OSTEOPOROSE	89
Capítulo 13 Terapia hormonal e SERMs.....	91
Capítulo 14 Bisfosfonatos orais e endovenosos	97
Capítulo 15 Denosumabe.....	103
Capítulo 16 Teriparatida.....	111
Capítulo 17 Romosozumabe	117
Capítulo 18 Tratamento sequencial da osteoporose... ..	123
Capítulo 19 Adesão do paciente	131
Capítulo 20 Falha de tratamento	137
FRATURA POR FRAGILIDADE	143
Capítulo 21 Abordagem nas fraturas de fragilidade.....	145
Capítulo 22 Consolidação de fraturas e os medicamentos para osteoporose.....	151
Capítulo 23 Serviço de coordenação de fraturas – FLS (Fracture Liaison Service).....	157

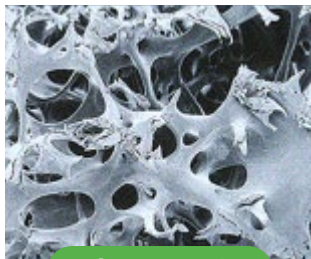
1

CONCEITO DE OSTEOPOROSE E IMPACTO EM SAÚDE PÚBLICA

Adriana Orcesi Pedro

Conceito

A osteoporose é uma doença osteometabólica sistêmica, caracterizada pela redução na densidade e qualidade óssea, e tem como desfecho clínico mais importante a ocorrência de fraturas por baixo impacto, particularmente na coluna, no antebraço e no quadril. A fragilidade óssea decorre tanto de uma diminuição da quantidade óssea, estimada pela medição da densidade mineral óssea (DMO), como do comprometimento da qualidade óssea, decorrente de um conjunto de propriedades que incluem a microarquitetura óssea e a taxa/grau de remodelação óssea (Figura a seguir).



Osso normal

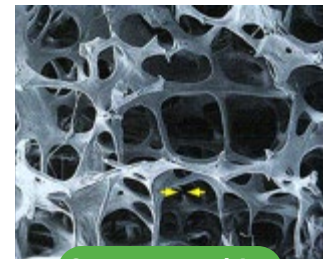
Resistência óssea

Densidade óssea



Qualidade óssea

Microarquitetura óssea
Taxa e grau de remodelação óssea



Osso osteoporótico

Osteoporose: doença esquelética sistêmica caracterizada por um comprometimento da resistência óssea que predispõe a um risco aumentado de fraturas por baixo impacto

Adaptada de NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001.

A osteoporose e as fraturas associadas são importantes causas de mortalidade e morbidade.

A osteoporose pode ser assintomática até que o paciente apresente uma fratura, e, mesmo assim, estima-se que apenas um de cada três pacientes com fraturas de quadril seja diagnosticado como tendo osteoporose e, desses, apenas um em cada cinco receba qualquer tipo de tratamento, ainda que muitas pessoas com osteoporose não possuam acesso a diagnóstico e tratamento adequados. Em muitos casos, os indivíduos não recebem o diagnóstico de osteoporose, mesmo após receber tratamento médico por uma fratura. Assim, a osteoporose permanece fora da percepção de muitos profissionais de saúde envolvidos no tratamento de fraturas por fragilidade.

Em mulheres acima dos 45 anos, a osteoporose é responsável por mais dias de internação do que qualquer outra doença, incluindo diabetes, infarto do miocárdio e câncer de mama.



A osteoporose é a principal causa de fraturas na população acima de 50 anos e atinge ambos os sexos, mas com predominância no sexo feminino, e a sua prevalência aumenta com a idade.

Considerando o envelhecimento populacional progressivo, as fraturas assumem grande importância, pois sua incidência tende a aumentar. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) preveem que a população de 65 anos ou mais crescerá significativamente nos próximos 50 anos na América Latina e que o número de fraturas de quadril passará a ser similar aos números atuais dos Estados Unidos e da Europa. As projeções estimam que o número de fraturas de quadril por ano no Brasil (hoje cerca de 121.700) deva chegar a 160 mil até 2050.

Além da alta incidência, a osteoporose e a fratura por fragilidade também assumem grande importância devido às graves consequências físicas, psicossociais e financeiras que afetam tanto o indivíduo quanto a sua família e a comunidade.

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) apresenta os seguintes códigos relativos à osteoporose e a fratura: M80.0-M82.1 e M82.8. O critério padronizado para definir e diagnosticar osteoporose e aplicar o código de acordo com o CID-10 é a constatação de uma diminuição da DMO (escore T \leq -2,5) na coluna lombar, colo femoral ou quadril total, realizada por aparelho de densitometria óssea du energética (DXA), que se correlaciona de forma inversamente proporcional ao risco de fratura. À medida que o escore T diminui, o risco relativo de fraturas aumenta. Esse

princípio torna o escore T um meio eficaz de identificar os indivíduos com maior risco de fratura e oferece um ponto de corte que permite o diagnóstico de osteoporose.

No entanto, existem outras maneiras de identificar indivíduos com alto risco de fratura. Em 2014, a National Bone Health Alliance formou um grupo de trabalho com o objetivo de determinar uma expansão adequada dos critérios pelos quais a osteoporose pode ser diagnosticada. Dessa forma, a recomendação atual mais abrangente é considerar que mulheres na pós-menopausa e homens acima de 50 anos sejam diagnosticados com osteoporose se tiverem um risco elevado para fraturas. Esses critérios incluem ter um escore T \leq -2,5 na coluna vertebral ou quadril como um método de diagnóstico, mas também permitem um diagnóstico para indivíduos nessa população que experimentaram fratura de quadril com ou sem a medição da DMO e para aqueles que têm osteopenia verificada por meio da DMO e que apresentam uma fratura vertebral, de úmero proximal, pélvica ou, em alguns casos, fratura distal do antebraço.

Finalmente, o termo “osteoporose” deve ser usado para diagnosticar indivíduos com um risco elevado de fratura com base no algoritmo de avaliação do risco de fratura da OMS, FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool – instrumento de avaliação do risco de fratura), que será abordado em capítulo específico.

A osteoporose pode ser diagnosticada em mulheres na pós-menopausa e homens acima de 50 anos quando há um risco elevado para fratura

Densidade mineral óssea

**Escore T \leq 2,5 em
coluna ou quadril**

**Ocorrência de fratura por
fragilidade em quadril**

**Osteopenia com fratura
por fragilidade vertebral,
úmero proximal, rádio
distal e pelve**

**Risco elevado de fratura
calculado por FRAX®**

Diagnóstico clínico de osteoporose

Adaptada de Siris ES *et al.*, 2014.

As fraturas mais comuns relacionadas à osteoporose são as vertebrais, de antebraço e de quadril (fêmur proximal). Segundo estimativa da International Osteoporosis Foundation (IOF), uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens, com mais de 50 anos, sofrerão uma fratura devido à fragilidade óssea. Isso ocorre devido a vários fatores, destacando-se mudanças hormonais ocorridas na menopausa, pela parada da produção dos esteroídes sexuais pelos ovários. No hipostrogenismo, há um aumento do número e da sobrevivência de osteoclastos, responsável pela reabsorção óssea, o que acarreta maior perda óssea predispondo a osteoporose e fratura.

A osteoporose pode ser idiopática ou primária (forma mais comum) quando é diagnosticada na ausência de doenças. A forma secundária é diagnosticada quando a diminuição de massa óssea é atribuída a

alguma doença ou está relacionada ao uso de medicamentos. Isso será discutido com mais detalhes em capítulo específico.

Existem vários fatores de risco para a osteoporose. Dessa forma, preocupadas com o cenário da osteoporose no mundo, a IOF criou uma ferramenta *on-line* para ajudar a população a conhecer os fatores de risco que podem predispor ao surgimento da doença – o questionário de **Verificação de Risco de Osteoporose**. Trata-se de um rápido e dinâmico questionário programado para combinar diferentes marcadores biológicos e de hábitos de vida, a fim de alertar os indivíduos sobre os riscos para osteoporose e necessidade de buscar orientação médica. É uma ferramenta autoaplicável para ser respondida *on-line* e que pode ser acessada no *link* <http://riskcheck.iofbonehealth.org/>. Os principais fatores de risco estão expostos a seguir.

Descubra se algum destes fatores de risco comuns para osteoporose pode se aplicar a você.

 TEM MAIS DE 60 ANOS?	 FRATUROU UM OSSO DEPOIS DOS 50 ANOS?	 ESTÁ FICANDO MAIS BAIXO(A)?	 HISTÓRICO FAMILIAR?
 QUEDAS FREQUENTES?	 TRATAMENTO COM GLICOCORTICÓIDES?	 ARTRITE REUMATOIDE?	 DIABETES?
 HIPERTIREOIDISMO OU HIPERPARATIREOIDISMO?	 DOENÇAS DIGESTIVAS?	 TERAPIA CONTRA CÂNCER DE MAMA OU PRÓSTATA?	 NÍVEIS BAIXOS DE TESTOSTERONA?
 MENOPAUSA PRECOZE, MENSTRUÇÃO ESTEREOTIPADA?	 OVÁRIOS REMOVIDOS?	 ABAIXO DO PESO?	 VOCÊ ESTÁ TOMANDO SOL SUFICIENTE?
 REALIZA POUCA ATIVIDADE FÍSICA?	 ESTÁ EVITANDO LATICÍNIOS?	 CONSUME MUITO ÁLCOOL?	 É FUMANTE?



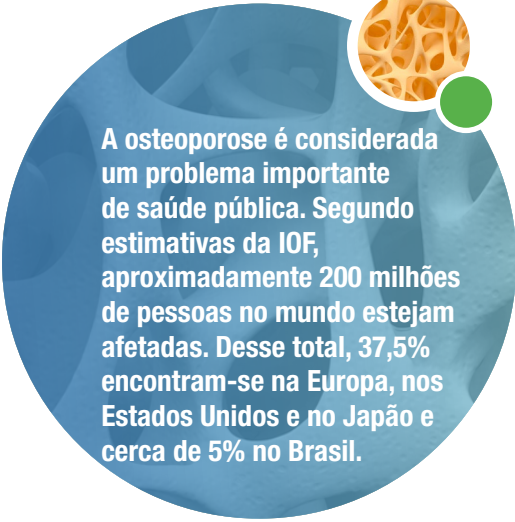
**Não deixe a osteoporose afetar você!
Se você está em risco, converse com seu médico.**



Questionário de verificação de risco de osteoporose

Fonte: International Osteoporosis Foundation.

Epidemiologia



A osteoporose é considerada um problema importante de saúde pública. Segundo estimativas da IOF, aproximadamente 200 milhões de pessoas no mundo estejam afetadas. Desse total, 37,5% encontram-se na Europa, nos Estados Unidos e no Japão e cerca de 5% no Brasil.

No Brasil, são escassos os dados precisos sobre a prevalência da osteoporose e a incidência de quedas e fraturas, assim como sobre custos relacionados a esses eventos. Estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões, em 2000. Estudo brasileiro evidenciou que, a partir dos 50 anos, 30% das mulheres e 13% dos homens poderão sofrer algum tipo de fratura decorrente da osteoporose ao longo da vida, especialmente na população branca; mas deve-se considerar a grande miscigenação da população brasileira, tendo em vista a menor incidência de fraturas nos indivíduos da raça negra. Estima-se que, no Brasil, o número de fraturas de quadril será mais do que o dobro, passando de 80.640 casos em 2015 para 198 mil casos em 2040.

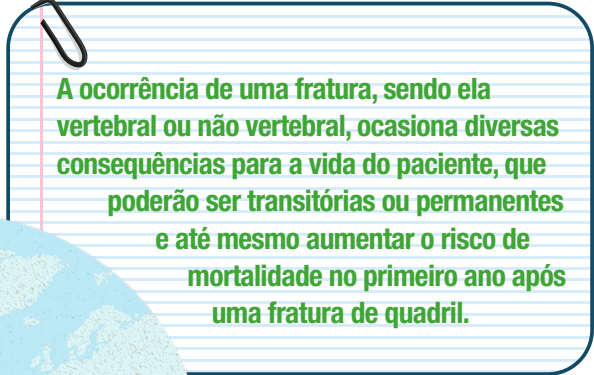
Na América Latina, estima-se que a prevalência de osteopenia vertebral em mulheres de 50 anos ou mais seja de 45,5% a 49,7% e de osteoporose entre 12,1% e 17,6%; enquanto a prevalência de osteopenia de colo femoral foi relatada em 46% a 57,2%, e de osteoporose, entre 7,9% e 22%.

Quanto às fraturas por fragilidade, um estudo em cinco países latino-americanos (Argentina, Brasil, Colômbia, México e Porto Rico) evidenciou a prevalência

de fraturas vertebrais em mulheres com mais de 50 anos de aproximadamente 15%, 7% na faixa etária de 50 a 60 anos e aumentando para 28% em maiores de 80 anos. No Brasil, a prevalência de fraturas ao longo da vida foi de 37,5% entre os homens e 21% entre as mulheres com proporções entre brancos, pardos e negros em cerca de 29%, 31% e 22%, respectivamente.

Na América Latina, as estimativas para o ano de 2050 são de 655.648 fraturas de quadril, a um custo direto estimado de 13 bilhões de dólares. O Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) relatou 14% de taxa de fratura vertebral em cinco países (Argentina, Brasil, Colômbia, México e Porto Rico).

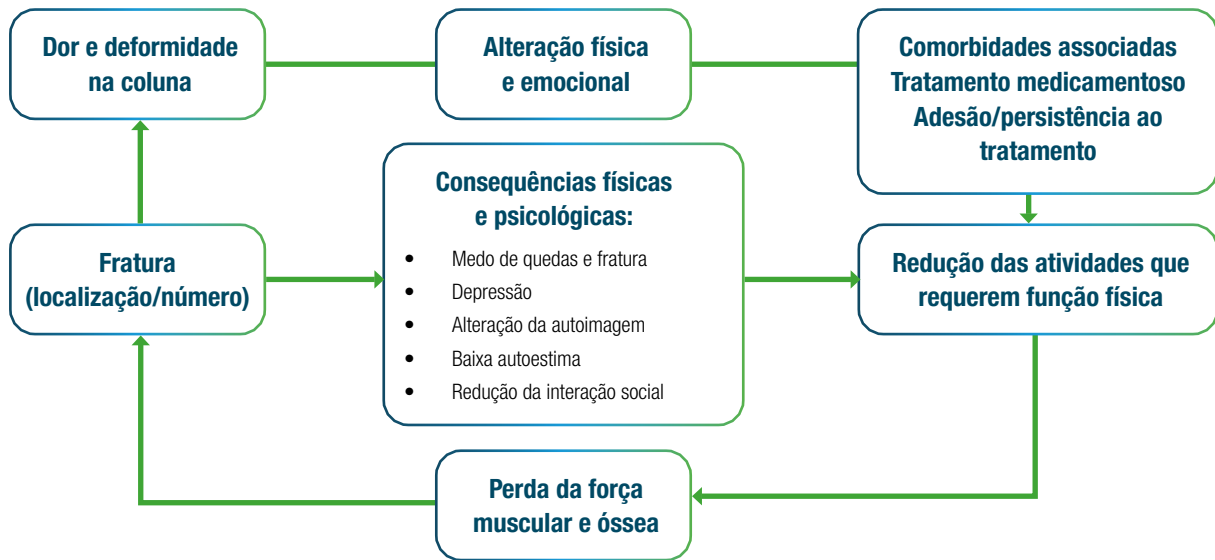
Morbidade e mortalidade por osteoporose



A ocorrência de uma fratura, sendo ela vertebral ou não vertebral, ocasiona diversas consequências para a vida do paciente, que poderão ser transitórias ou permanentes e até mesmo aumentar o risco de mortalidade no primeiro ano após uma fratura de quadril.

As taxas de mortalidade no ano seguinte à fratura do quadril são de 23% a 30% e são maiores nos homens em comparação com as mulheres.

Essas consequências impactam de maneira significativa a vida do paciente, uma vez que podem causar dor, incapacidade física, deformidades, redução na qualidade de vida e afetam a vida de familiares e cuidadores; dependendo do grau de acometimento, geram dependência, necessidade de cuidados contínuos, limitações e alterações psicossociais, como depressão, alteração de autoimagem, baixa autoestima e isolamento social. Há uma correlação entre o número de fraturas e a diminuição da função física e da qualidade de vida relacionada ao estado de saúde. A ocorrência da fratura por fragilidade gera uma série de consequências em cascata, expostas no **Fluxograma** a seguir.



Ciclo de comprometimento da fratura osteoporótica

Adaptada de Kerr C *et al.*, 2017.

Em mulheres, a fratura vertebral tem importância significativa, com aumento de sua incidência proporcional à idade, mas com incidência crescente a partir dos 50 anos de idade. Em contrapartida, a fratura de quadril é mais tardia, afetando com maior frequência indivíduos com cerca de 70 anos.

As fraturas do quadril são as mais graves e aumentam a taxa de mortalidade em 12% a 20% nos dois anos subsequentes à fratura, decorrente de complicações como infecção, trombose venosa, úlcera de pressão ou condições associadas, em especial cardiovasculares. Mais de 50% daqueles que sobrevivem às fraturas de quadril tornam-se incapazes de uma vida independente; muitos necessitarão viver em ambientes institucionalizados.

As fraturas de quadril ocupam posição de destaque, responsáveis por 50% das mortes relacionadas a fratura, a maior parte delas devido a hospitalização prolongada, imobilização e perda de função. As vertebrais ocupam 28% das mortes, e as demais, 22%.



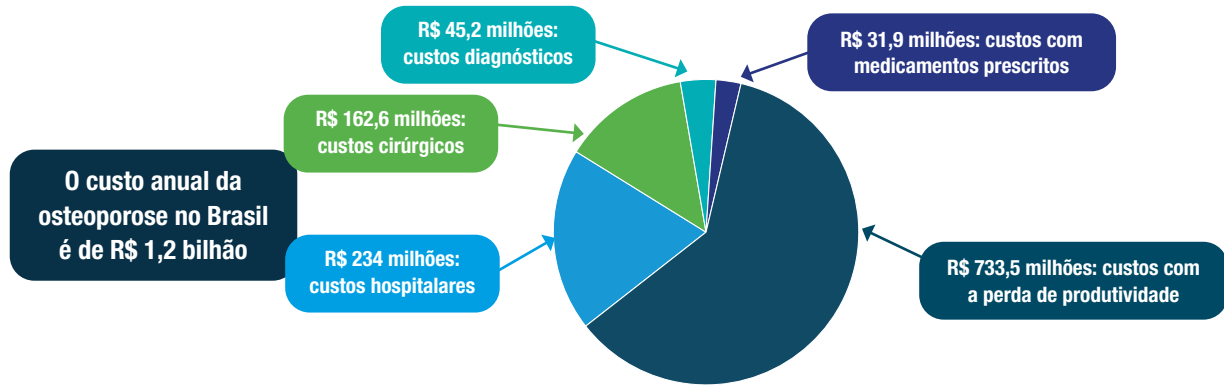
de cinco vezes no risco de uma nova fratura vertebral; um risco de duas a três vezes maior de fratura de quadril e aumento de quatro vezes no risco de fratura de antebraço distal. Esse fato é de extrema importância, pois permite identificar indivíduos com alto risco de fratura e, dessa forma, estabelecer medidas terapêuticas e acompanhamento em longo prazo para que se estabeleçam medidas de prevenção secundária.

Ônus da osteoporose

As fraturas representam imenso ônus pessoal, social e econômico. Além da sua alta prevalência, as fraturas por osteoporose também assumem grande importância porque impõem grande encargo econômico aos sistemas de saúde em todo o mundo. Os custos anuais combinados de todas as fraturas por fragilidade foram estimados em 20 bilhões de dólares nos Estados Unidos e cerca de 30 bilhões de dólares na União Europeia. No Brasil, Moraes *et al.* analisaram as despesas do Ministério da Saúde relacionadas a fraturas no sistema público. Durante o período de 2008-10, mais de 3,2 milhões de procedimentos resultaram em um custo de cerca de 289 milhões de reais (US\$ 92 milhões).

Atualmente, estima-se que o custo anual com a osteoporose no Brasil seja de R\$ 1,2 bilhão, considerando que R\$ 733,5 milhões são os custos com a perda de produtividade do paciente acometido pela doença, R\$ 234 milhões com custos hospitalares, 162,6 milhões com custos cirúrgicos e R\$ 31,9 milhões com tratamento medicamentoso para a osteoporose (**Gráfico** a seguir).

As pacientes com qualquer tipo de fratura por fragilidade têm maior risco de outros tipos de fraturas. Pacientes com história de fratura vertebral têm aumento



Custos com a osteoporose no Brasil

Adaptada de Aziziyeh R *et al.*, 2019.

Estima-se que 97% das fraturas de quadril sejam tratadas cirurgicamente. Estima-se que o custo do tratamento de um paciente com fratura de quadril seja de US\$ 3.987 por paciente (custo direto de US\$ 12.000 nos hospitais particulares). O tempo médio de internação para um paciente com fratura de quadril é de 11 dias. Importante ressaltar que várias medidas devem ser tomadas em curto prazo para que se evite o crescente impacto da osteoporose e das fraturas. Na América Latina, o Brasil é um dos três países em que a osteoporose é um assunto prioritário e onde o governo participou do desenvolvimento e da aprovação de diretrizes.

Conclusão

- O envelhecimento mundial é uma realidade, e a prevalência de osteoporose irá aumentar significativamente. A América Latina é a área com envelhecimento mais acelerado do mundo;
- A fratura por osteoporose impacta a saúde e a qualidade de vida, diminui a capacidade funcional e aumenta a morbimortalidade, além de impactar o sistema de saúde;
- O manejo multidisciplinar e a prevenção primária e secundária poderão ser úteis para reduzir fraturas e diminuir o ônus individual e reduzem significativamente os custos destinados a fratura por fragilidade pelo sistema de saúde.

Referências bibliográficas

1. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Perlaza JG, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 2019;22(7):638-44.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2014.
3. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(2):275-82.
4. International Osteoporosis Foundation. Compendium of Osteoporosis. 2020.
5. International Osteoporosis Foundation. Epidemiology of Osteoporosis and Fragility Fractures. [internet]. [acesso em 1º de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures>
6. International Osteoporosis Foundation. Key Statistics for Latin America. [internet]. [acesso em 1º de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/key-statistic-for-latin-america#collapse-vbp-accordion-1884-2>
7. International Osteoporosis Foundation. Risk Check Leaflet. [internet]. [acesso em 1º de fevereiro de 2021]. Disponível em: http://share.iofbone-health.org/WOD/2019/RiskCheck/OsteoporosisRiskCheck_Leaflet_portuguese_BR.pdf
8. International Osteoporosis Foundation. Verificação de risco de osteoporose. [internet]. [internet]. [acesso em 1º de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://riskcheck.osteoporosis.foundation/pt-br/form>
9. Kerr C, Bottomley C, Shingler S, Giangregorio L, Freitas HM de, Patel C, et al. The importance of physical function to people with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1597-607.
10. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J.* 2001;94(6):569-73.
11. Radominski SC, Bernardo W, Paulac AP, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S2):S452-S466.
12. Siqueira FV, Facchini LA, Hallal PC. The burden of fractures in Brazil: a population-based study. *Bone.* 2005;37(2):261-6.
13. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-43.
14. Stenmark J, Misteli L, editores. The Latin America Regional Audit - Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. Nyon: International Osteoporosis Foundation; 2012.

2

FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE

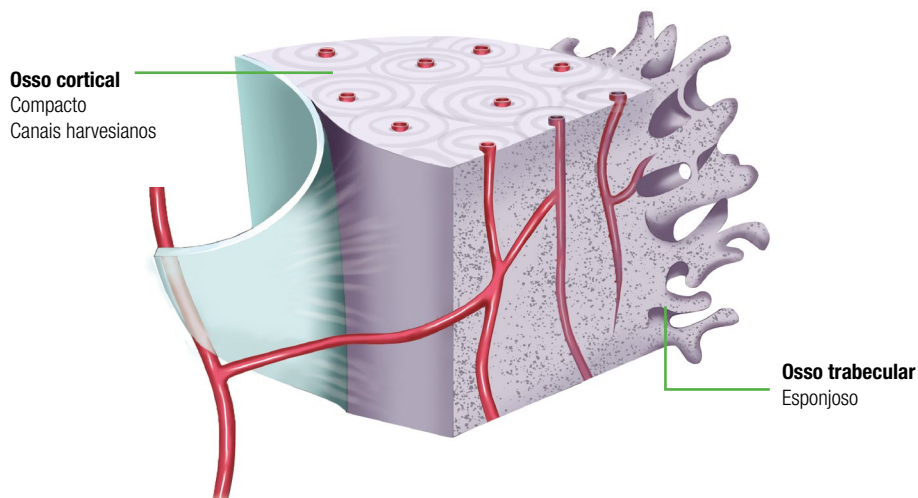
Bruno Ferraz de Souza

Introdução

O entendimento da fisiopatologia da osteoporose avançou muito nas últimas décadas, em decorrência da identificação dos mecanismos que controlam a remodelação óssea e dos determinantes da resistência óssea (a capacidade do osso de resistir a fraturas). Muitas vezes esses conceitos parecem abstratos ou áridos, mas compreendê-los é fundamental para entender como a osteoporose surge e como ela pode ser prevenida e tratada. Neste capítulo, tais conceitos serão revisitados, sempre com o olhar para aquilo mais relevante do ponto de vista clínico, no cuidado ao paciente com osteoporose.

Tipos de tecido ósseo

Didaticamente, o esqueleto humano é composto por dois tipos de tecido ósseo: o osso cortical e o osso trabecular. O osso cortical, de revestimento, tem estrutura bastante compacta, na qual o tecido mineralizado tem pouca superfície de contato com o meio. Já o espaço interno dos ossos é ocupado pelo tecido trabecular, cuja estrutura esponjosa permite alojar as células da medula óssea hematopoiética e resulta em grande superfície de contato do osso mineralizado com o meio externo.



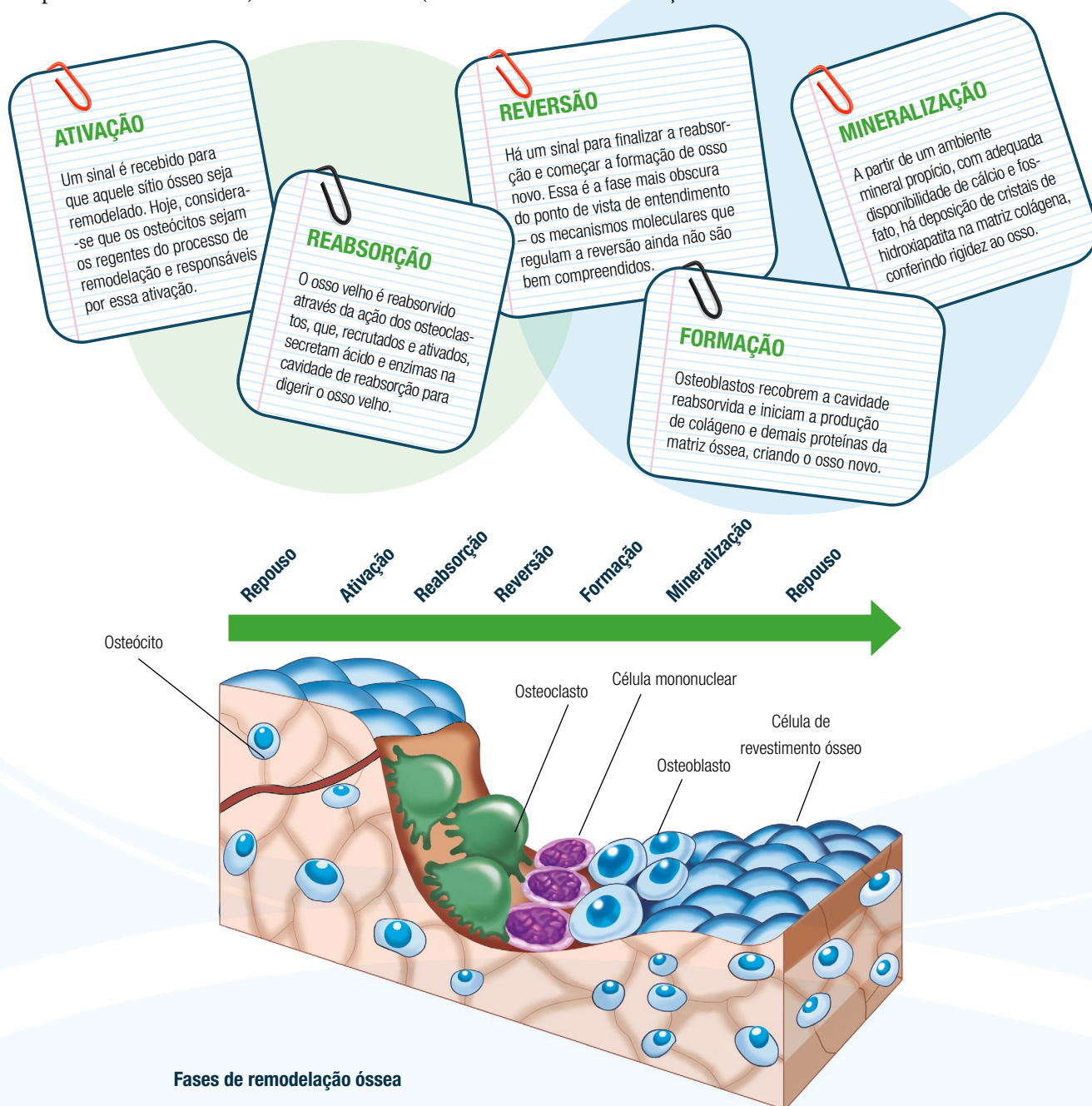
Tipos de tecido ósseo: cortical e trabecular

Cada sítio ósseo do esqueleto humano tem composição própria de tecido cortical e trabecular, influenciando os mecanismos locais de perda óssea e predisposição a fratura, e a resposta ao tratamento. Por exemplo, as vértebras têm uma grande representação de osso trabecular, por isso sofrem mais rapidamente injúrias sistêmicas ao osso (queda de estrogênios circulantes na menopausa, excesso de glicocorticoides por uso exógeno), mas também respondem mais rapidamente ao tratamento antifratura, com ganho de massa óssea mais rápido que os sítios femorais. Na osteoporose, os mecanismos de diminuição da resistência óssea são diferentes no osso trabecular (afilamento das trabéculas ósseas, perda de conectividade) e no osso cortical (aumento da

porosidade cortical, afilamento do diâmetro externo), e atualmente buscam-se opções terapêuticas que atuem de forma efetiva nesses dois compartimentos.

Remodelação óssea

A remodelação óssea é o processo fisiológico através do qual o osso se renova, permitindo o reparo de microdanos decorrentes de desgaste e rápida liberação do estoque ósseo de cálcio e fósforo para ajustes homeostáticos. Consiste, então, na troca de osso: em um mesmo sítio, o osso velho é reabsorvido, e o osso novo é formado e mineralizado. Considera-se que o processo de remodelação tenha cinco fases.



Duas características importantes do processo de remodelação, com implicações clínicas, devem ser lembradas:

1. Os processos de reabsorção e formação são acoplados, ou seja, se houver aumento da reabsorção haverá subsequente aumento da formação e vice-versa (por isso, buscam-se terapias farmacológicas que propiciem desacoplamento, com diminuição de reabsorção e aumento de formação).
2. A reabsorção óssea é um processo mais rápido que a formação óssea – enquanto a reabsorção dura de 2 a 3 semanas, a formação e mineralização duram de 2 a 3 meses. Isso é importante porque qualquer estado que aumente o ritmo de remodelação (a deficiência estrogênica após a menopausa, por exemplo) vai favorecer perda de osso, já que a maior rapidez da reabsorção leva a balanço negativo. Essa discrepância de temporalidade também ajuda a entender por que terapias antirreabsortivas são tão eficazes em tratar a osteoporose.

A reabsorção óssea é um processo mais rápido que a formação óssea – enquanto a reabsorção dura de 2 a 3 semanas, a formação e mineralização duram de 2 a 3 meses.

Vias de sinalização

A partir da década de 1990, começou-se a identificar vias de sinalização intra e intercelulares que regem a remodelação óssea. Esse conhecimento veio principalmente do estudo de doenças raras, como a picnodistose, a esclerosteose e formas genéticas de fragilidade óssea, e também de modelos animais. Dentre as inúmeras vias de sinalização reconhecidas, duas merecem destaque, pela sua importância fisiopatológica:

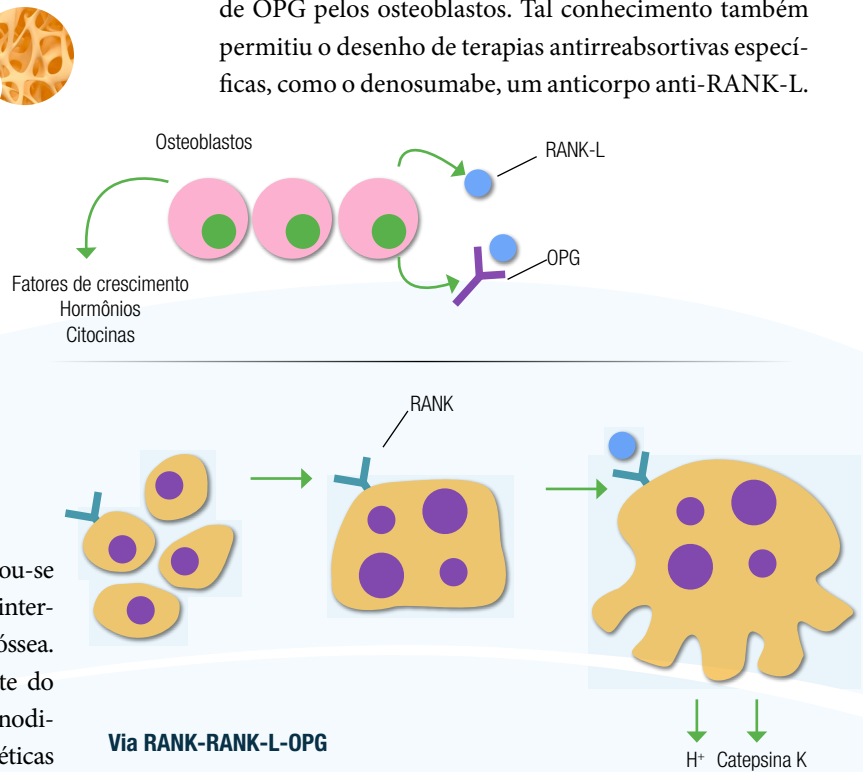
Via RANK-RANK-L-OPG

Através dessa via de sinalização, os osteoblastos recrutam e ativam osteoclastos para desempenhar a reabsorção

óssea – trata-se, de fato, da principal via de controle da reabsorção. Osteoblastos expressam em sua membrana (ou secretam no meio extracelular) a proteína chamada “ligante do RANK” (RANK-L), que se liga a receptores RANK presentes na membrana de osteoclastos, estimulando a diferenciação e função dessas células. Com o intuito de modular o grau dessa via de ativação de osteoclastos, os osteoblastos também secretam, concomitantemente, a osteoprotegerina (OPG), que ocupa os receptores RANK e impede sua ativação por RANK-L, inibindo, portanto, a reabsorção.

Assim, a razão entre RANK-L e OPG em um dado sítio ósseo determina o quanto osteoclastos estarão ativos: se $RANK-L > OPG$, os osteoclastos estarão ativos, e ocorrerá maior reabsorção óssea. Por outro lado, se $RANK-L < OPG$, os osteoclastos estarão menos ativos e a reabsorção será menor.

O conhecimento dessa via ajudou a entender por que a reabsorção óssea está aumentada após a menopausa: a queda nos níveis de estrogênio leva a aumento de produção de RANK-L e diminuição de produção de OPG pelos osteoblastos. Tal conhecimento também permitiu o desenho de terapias antirreabsortivas específicas, como o denosumabe, um anticorpo anti-RANK-L.



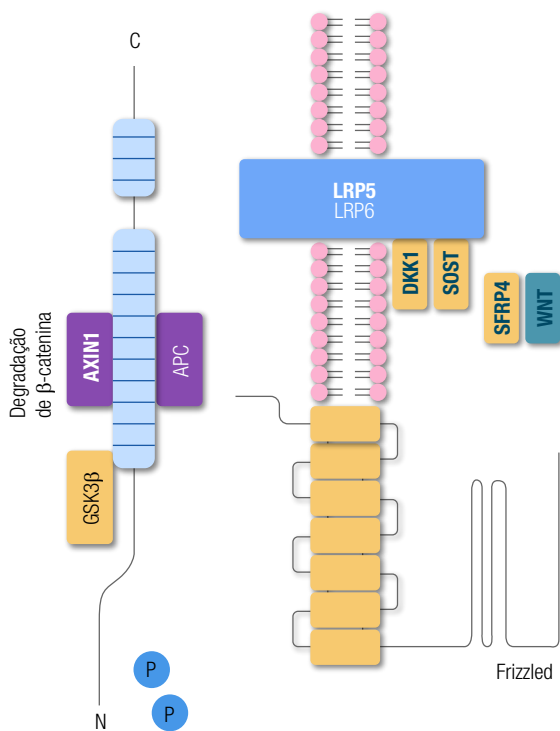
Via RANK-RANK-L-OPG

Via WNT

A sinalização parácrina WNT é importante em todo o nosso organismo, em diversas fases da vida (em especial no desenvolvimento humano), e também na fisiopatologia de diversas doenças, incluindo o câncer. A peculiaridade dessa via de comunicação é que em cada local do corpo ela tem receptores e inibidores específicos.

No osso, os receptores específicos LRP5 estão expressos na membrana de osteoblastos e, quando ativados pelo ligante WNT, desencadeiam um mecanismo intracelular que resulta em aumento da diferenciação e atividade de osteoblastos – logo, da formação óssea. Esse mecanismo de estímulo contínuo da formação óssea é fisiologicamente inibido pela esclerostina (SOST), secretada por osteócitos. Assim, entende-se a SOST como um freio tônico da formação, controlado pelos osteócitos. Isso é demonstrado por doenças ósseas raras: mutações inativadoras de LRP5 (abolindo esse caminho de ativação da formação óssea, portanto) levam a fragilidade óssea grave na síndrome osteoporose-pseudoglioma, enquanto a perda de função de SOST leva a situações de extremo aumento de massa óssea, como esclerosteose e doença de van Buchem.

O conhecimento da importância da via WNT no controle da formação óssea permitiu o desenvolvimento de inibidores da SOST como tratamento para osteoporose.



Via WNT

Interações hormonais

O osso é parte do sistema endócrino: além de produzir hormônios (como o FGF23), sofre ação de diversos outros hormônios, que regulam fisiologicamente a remodelação. Cabe aqui destacar três importantes hormônios que modulam a remodelação óssea:

Estrogênio

A ativação de receptores estrogênicos presentes em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos pelo seu principal ligante, estradiol, resulta em inibição tônica da sinalização RANK-RANK-L e, portanto, diminuição da reabsorção óssea. Na falta de estrogênio, como na mulher após a menopausa, há aumento de RANK-L e diminuição de OPG, resultando em aumento do número e da sobrevivência de osteoclastos, e marcado aumento da reabsorção óssea. A terapia de reposição hormonal (TRH), nesse cenário, traz o ritmo de reabsorção óssea de volta ao normal, explicando por que a TRH é um efetivo tratamento da osteoporose.

Hormônio da paratireoide (PTH)

Os receptores PTH1R, que traduzem o sinal do PTH ao osso, estão presentes nos osteoblastos e osteócitos. Esses receptores são ativados não só por PTH, mas também pela proteína relacionada ao PTH (PTH-RP). A ação do PTH no osso depende da natureza do estímulo: quando o estímulo é contínuo (altos níveis de PTH ou PTH-RP de forma tônica, sustentada), há o favorecimento da reabsorção óssea, exemplificado pela perda óssea que acompanha o hiperparatireoidismo e a hipercalcemia da malignidade mediada por PTH-RP. Entretanto, quando o estímulo é intermitente (picos de PTH/PTH-RP), há o favorecimento da formação óssea, por inibição da SOST. É justamente esse estímulo intermitente que é emulado por aplicações diárias de teriparatida e abaloparatida, explicando a eficácia desses tratamentos osteoanabólicos para osteoporose.

Glicocorticoides (GC)

Fisiologicamente, o cortisol endógeno é importante para a boa saúde óssea. Entretanto, o uso exógeno supra-fisiológico de GC levando a hipercortisolismo é extremamente danoso ao osso. Os receptores de GC estão presentes em osteoclastos, osteoblastos e osteócitos, e no contexto de excesso de GC há diminuição crônica da formação óssea, perda de osteócitos e aumento transitório da reabsorção, justificando as graves fraturas vertebrais vistas particularmente nos primeiros 6 meses de uso de GC oral diário em doses altas (> 7,5 mg/dia de prednisona, por exemplo).

Evolução da massa óssea durante a vida

O período de maior ganho de quantidade de osso durante a nossa vida é a adolescência. Considera-se que o pico de massa óssea seja atingido ao redor dos 25 anos,

com manutenção da massa óssea até os 30 anos aproximadamente. A partir dos 30 anos, mulheres e homens já começam a perder, paulatinamente, osso trabecular. A perda de osso cortical acontece mais tarde, ao redor dos 60 anos nos homens e com a menopausa nas mulheres.

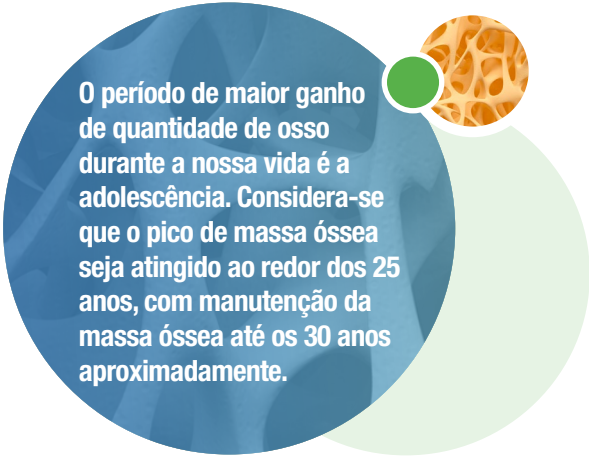
Integrando os conhecimentos sobre reabsorção e formação óssea como determinantes da massa óssea em diversos momentos da vida, temos o seguinte cenário:

- **Até o pico de massa óssea:** a formação óssea predomina sobre a reabsorção, resultando em ganho de massa óssea

- **No equilíbrio:** a formação e a reabsorção acontecem no mesmo ritmo, portanto há manutenção de massa óssea

- **Após a menopausa, nas mulheres:** a reabsorção está aumentada e predomina sobre a formação, resultando em perda de osso

- **Com o envelhecimento em mulheres e homens:** há diminuição da formação óssea, diante de um ritmo de reabsorção mantido, resultando em perda de osso



O período de maior ganho de quantidade de osso durante a nossa vida é a adolescência. Considera-se que o pico de massa óssea seja atingido ao redor dos 25 anos, com manutenção da massa óssea até os 30 anos aproximadamente.

Alterações geométricas e microarquiteturais do osso durante a vida

Além de alterações na quantidade de osso, determinadas pela dinâmica da remodelação óssea (reabsorção *versus* formação), a geometria e arquitetura do osso são importantes determinantes da resistência óssea. Nesse sentido, cabe destacar:

A IMPORTÂNCIA DO DIÂMETRO EXTERNO (SECÇÃO TRANSVERSA) DOS OSSOS LONGOS

Quanto maior for o diâmetro externo de um osso tubular, mais resistente ele será. Assim, o acúmulo de osso subperiosteal, que aumenta o diâmetro externo, se torna um importante fator na determinação da resistência óssea. O diâmetro externo do osso aumenta na puberdade em meninos e meninas, sendo maior em meninos. Mesmo com a perda óssea vista nos dois gêneros com o envelhecimento, os homens mantêm acréscimo de osso subperiosteal, resultando em geometria mais favorável à proteção de fraturas. Novos tratamentos osteoformadores, como o inibidor de esclerostina romosozumabe, têm se mostrado capazes de estimular a modelação óssea e formação de osso novo nas superfícies subperiosteais, favorecendo proteção geométrica a fraturas.

A IMPORTÂNCIA DA CONECTIVIDADE DAS TRABÉCULAS

No osso trabecular, quanto mais conectadas estiverem as trabéculas ósseas, mais resistente o osso será. De fato, o afinamento das trabéculas ósseas é menos danoso do ponto de vista microarquitetural do que a perda de conectividade entre as trabéculas. Nesse sentido, novamente as mulheres são desfavorecidas – no homem, o envelhecimento resulta em afinamento de trabéculas, sem perda de conectividade, enquanto nas mulheres a falta de estrogênio e o envelhecimento resultam predominantemente em perda de conectividade entre trabéculas, comprometendo a resistência do osso trabecular em maior grau.

Fisiopatologia da osteoporose

No entendimento atual, três elementos principais compõem os pilares da fisiopatologia da osteoporose:

Pico de massa óssea inadequado

Como a economia de massa óssea é feita principalmente na infância e adolescência, diante de um pacien-

te com osteoporose é importante saber se condições de saúde na infância e adolescência permitiram adequado acúmulo de massa óssea, ou se, pelo contrário, condições desfavoráveis (como desnutrição, doenças graves ou longos períodos acamado) contribuíram para o surgimento da osteoporose mais tarde nesse paciente. Como desdobramento desse conhecimento, torna-se essencial estimular boas práticas de saúde em crianças e

adolescentes, a fim de garantir boa saúde óssea e máximo acúmulo de massa óssea, incluindo atividade física regular, adequada ingestão de leite e derivados e exposição frequente à luz solar.

Deve-se ressaltar, entretanto, que a capacidade de cada indivíduo acumular massa óssea durante a infância e adolescência é determinada pela predisposição genética, explicando a ocorrência de osteoporose idiopática.

Perda óssea com a menopausa e o envelhecimento

Conforme já discutido, as alterações da remodelação óssea a partir da quinta década de vida (maior reabsorção óssea após a menopausa, menor formação óssea com o envelhecimento nos dois gêneros), aliadas à evolução desfavorável de características geométricas e microarquiteturais do osso (afilamento cortical, perda de conectividade das trabéculas), resultam em perda de massa óssea, em graus variáveis. A osteoporose acontece quando essas perdas suplantam a economia de osso construída até o pico de massa óssea.

Doenças, medicações ou condições que causem osteoporose secundária

As causas de osteoporose secundária podem ocorrer em qualquer momento da vida e resultar em prejuízo para o osso, contribuindo para o surgimento da osteoporose. Considera-se que osteoporose pós-menopausa, osteoporose senil e osteoporose idiopática (predisposição genética) sejam formas de osteoporose primária, na qual a doença se inicia primariamente no esqueleto. Por outro lado, todas as situações mostradas a seguir afetam o osso e podem ser causas de osteoporose secundária.

Principais causas de osteoporose secundária

Causas endócrinas

- Hiper cortisolismo
- Hiperparatireoidismo
- Tireotoxicose
- Hipogonadismo
- Diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2
- Acromegalia
- Deficiência de hormônio de crescimento

Causas nutricionais ou gastrointestinais

- Disabsorção: doença celíaca, doença de Crohn, fibrose cística, ressecção gastrointestinal (incluindo cirurgia bariátrica) etc.
- Alcoolismo
- Deficiência de cálcio e/ou vitamina D
- Anorexia nervosa
- Doença hepática crônica

Medicações

- GC
- Anticonvulsivantes
- Inibidores de aromatase
- Quimioterapia e imunossuppressores
- Acetato de medroxiprogesterona
- Agonistas de GnRH
- Heparina e dicumarínicos
- Lítio
- Inibidores da bomba de prótons
- Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
- Inibidores de SGLT2

Miscelânea

- Doenças crônicas
- Artrite reumatoide
- Espondilite anquilosante
- AIDS/HIV
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Doença de Gaucher
- Hemofilia
- Hipercalcúria
- Imobilização prolongada
- Mieloma e alguns cânceres
- Transplante de órgão
- Insuficiência renal
- Acidose tubular renal
- Mastocitose sistêmica
- Talassemia

Adaptado de Camacho CM *et al.*, 2020.

Do ponto de vista clínico, é importante ressaltar que a maioria das causas de osteoporose secundária é clinicamente manifesta, portanto facilmente identificada pela anamnese e pelo exame físico. Algumas, entretanto, podem ser silenciosas (por exemplo, hiperparatireoidismo, doença celíaca oligossintomática, hipercalciúria idiopática), justificando a realização de exames laboratoriais de rastreamento na avaliação inicial e no seguimento do paciente com osteoporose.

Por fim, vale ressaltar que, enquanto os três elementos anteriores são cruciais na fisiopatologia da osteoporose, considerando a fisiopatologia das fraturas de fragilidade (o desfecho a ser prevenido quando se trata osteoporose), além desses elementos que afetam a resistência do osso, torna-se muito importante reconhecer o papel das quedas na determinação das fraturas por fragilidade. Por isso, a prevenção de quedas é sempre fundamental como base do tratamento da osteoporose.



A prevenção de quedas é sempre fundamental como base do tratamento da osteoporose.

Referências bibliográficas

1. Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(6):897-911.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis- 2020 Update. *Endocr Pract*. 2020;26(5):564-70.
3. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *J Cell Sci*. 2011;124(Pt 7):991-8.
4. Khosla S. Pathogenesis of Osteoporosis. In: Robertson RP, editor. *Translational Endocrinology & Metabolism: Osteoporosis Update*. I. Chevy Chase: The Endocrine Society; 2010. p. 55-86.
5. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011;377(9773):1276-87.




3

FATORES DE RISCO

Vera Lúcia Szejnfeld

Vários fatores de risco para osteoporose já foram descritos e podem ser vistos ao longo da vida. Alguns deles, como densidade, remodelação e microarquitetura óssea, juntamente com geometria esquelética e músculo, estão bem estabelecidos. Estes atuam primariamente sobre o próprio osso, resultantes da fisiopatologia ou dos efeitos anatômicos sobre a estrutura e força do osso.



Embora o risco de fratura seja maior na idade avançada, alguns fatores de risco podem afetar a vida adulta mais jovem, infância ou até no período intrauterino, quando o tamanho e a densidade esquelética aumentam precocemente durante a embriogênese, passando pelo crescimento intrauterino até a infância.

A construção corporal materna, o estilo de vida, nutrição materna e a *status* da vitamina D têm efeito marcante sobre o desenvolvimento fetal, e a osteoporose tem sido vista como resultado da interação entre herança genética e ambiente.

Fatores de risco clínicos mais convencionais também foram identificados e se concentram na avaliação do risco de fraturas, e não no risco de baixa densidade óssea. De modo geral, recomenda-se a avaliação do risco de fratura em mulheres de 65 anos ou mais e homens de 75 anos ou mais. A avaliação do risco de fratura em mulheres e homens com idade inferior a 65 ou 75 anos será indicada quando houver algum fator de risco apresentado no **Quadro** ao lado. Não é recomendado avaliar, rotineiramente, o risco de fratura em indivíduos com menos de 50 anos, a menos que tenham fatores de risco relevantes, pois é improvável que apresentem alto risco.

Fatores de risco clínico para mulheres de 65 anos ou mais e homens de 75 anos ou mais

- Idade*
- Fratura prévia por fragilidade*
 - Glicocorticoides orais ou sistêmicos*
- Insuficiência ovariana prematura não tratada ou hipogonadismo masculino*
 - História de quedas**
- História familiar de fratura de quadril**
 - Osteoporose secundária**
- Baixo índice de massa corpórea (< 18,5 kg/m²)**
 - Tabagismo**

Etilismo**

- Mulheres > 14 unidades/semana
- Homens > 21 unidades/semana

* Fatores de risco que se aplicam a todas as idades.

** Fatores de risco que não se aplicam a pacientes com menos de 50 anos.

Os fatores de risco apresentados anteriormente, além de receberem classificação se podem ou não ser aplicados conforme a idade, ao serem adicionados fatores como má nutrição, baixa ingestão de cálcio, hipovitaminose D e sedentarismo, podem ser didaticamente divididos em modificáveis ou não modificáveis.


Fatores de risco modificáveis e não modificáveis

Modificáveis

- Álcool
- Tabagismo
- Baixo índice de massa corpórea
- Má nutrição
- Deficiência de vitamina D
- Desordens alimentares
- Sedentarismo
- Baixa ingestão de cálcio
- Quedas frequentes

Não modificáveis

- Idade
- Sexo feminino
- Raça
- História familiar de osteoporose
- Menopausa precoce não tratada ou hipogonadismo masculino
- História de quedas
- História familiar de fratura de quadril
- Osteoporose secundária
- Baixo índice de massa corpórea ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$)



A desnutrição é altamente prevalente na população idosa, grupo etário para o qual é fundamental garantir ingestão adequada de cálcio, vitamina D e proteínas. Na idade adulta, a combinação de uma dieta equilibrada e atividade física regular desempenha papel importante para assegurar a saúde óssea.

Indivíduos que sofreram fratura recente por fragilidade têm aproximadamente cinco vezes mais risco de novas fraturas nos dois anos subsequentes. Após dois anos, o risco de o paciente com história de fraturas ter novas fraturas é duas vezes maior quando comparado a indivíduos sem fraturas prévias. Aproximadamente metade dos pacientes que apresentam fratura de quadril tem história prévia de fraturas anteriores.

É preciso que os clínicos fiquem atentos aos fatores de risco e, sempre dentro do possível, procurem intervir naqueles passíveis de modificação.

Outros fatores de risco associados à osteoporose

Dentro do universo de pacientes com diagnóstico de osteoporose, convém lembrar que uma porcentagem significativa pode apresentar, além dos fatores de risco clássicos, alguma doença ou medicação que afete o metabolismo ósseo, provocando perda óssea e fraturas.

A osteoporose secundária pode ser definida como redução da massa óssea na qual um fator etiológico pode ser identificado; isso é mais comumente representado por doenças listadas a seguir ou medicamentos que afetam a

massa óssea e/ou a qualidade óssea, causando maior risco de fratura. Os medicamentos são os fatores etiológicos mais comuns responsáveis pela osteoporose secundária – alguns com efeitos prejudiciais bem conhecidos sobre o esqueleto estão apresentados adiante.

Existem duas condições clínicas principais em que a suspeita de uma doença secundária deve ser firmemente rastreada. O primeiro é representado por pacientes cuja doença esquelética é particularmente grave, considerando a idade (ou seja, escore Z) e outros fatores de risco clínicos. O segundo é representado pelo chamado “paciente que não responde” à terapia em termos de densidade mineral óssea e fratura. É preciso ressaltar que em ambos os casos a adesão à terapia deve ser preliminarmente pesquisada.

Uma avaliação clínica completa, incluindo a história familiar e médica, juntamente com o exame físico, repre-

senta o primeiro passo para descobrir a doença subjacente, resultando em aumento da fragilidade esquelética ou do medicamento envolvido. Para isso, a investigação laboratorial é a segunda etapa essencial, solicitando análises de primeira e de segunda linha, dependendo do julgamento clínico.

Quanto à prevalência de osteoporose secundária, isso é relatado em 17% a 30% das mulheres e em 21% a 80% dos homens, com resultados discordantes entre os dois sexos. Essas diferenças podem ser atribuídas à definição diferente de osteoporose secundária entre estudos e diferenças na população estudada. De fato, outro fator que poderia justificar essas diferenças pode estar relacionado ao local em que a investigação foi feita. Compreensivelmente, a prevalência é maior nos centros de referência ou terciários em relação ao que pode ser encontrado na população em geral.

Causas de osteoporose secundária

ENDOCRINOLÓGICAS

- Menopausa precoce
- Hipertireoidismo
- Hiperprolactinemia
- Doença de Cushing
- Diabetes mellitus

HEMATOLÓGICAS

- Mieloma múltiplo
- Hemoglobinopatias
- Mastocitose

IMOBILIDADE

- Lesão neurológica

SISTEMA RESPIRATÓRIO

- Fibrose cística
- Doença pulmonar obstrutiva crônica

GASTROINTESTINAIS

- Doença celíaca
- Doença inflamatória intestinal
- Síndrome de má absorção
- Intestino curto

REUMATOLÓGICAS

- Artrite reumatoide
- Espondiloartrite

Sarcopenia

Além da pesquisa dos fatores de risco clássicos e das doenças ou medicações associadas à osteoporose, na avaliação clínica de pacientes com osteoporose recomenda-se, também, a pesquisa ativa de sarcopenia. Esta, definida como perda de massa e função muscular, com ou sem prejuízo da capacidade funcional, não é simplesmente um distúrbio nutricional associado à idade avançada.

Aproximadamente 5% a 13% das pessoas de 60 a 70 anos podem apresentar sarcopenia, aumentando para 11% a 50% naqueles com 80 anos ou mais.

Medicamentos associados à perda óssea e maior risco de fraturas

- Glicocorticoides
- Terapia antirretroviral
- Terapias com deprivação hormonal: agonistas do GnRH, inibidores da aromatase, tamoxifeno (na pré-menopausa), dose supressiva de hormônio da tireoide
- Diuréticos de alça
- Inibidores da bomba de prótons
- Pioglitazona/rosiglitazona
- Medicações neurológicas: anticonvulsivantes e inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS)
- Anticoagulantes: heparina de alto ou baixo peso molecular e varfarina
- Inibidores da calcineurina

Há uma sobreposição considerável entre sarcopenia e risco de fragilidade, osteoporose, quedas e fraturas, bem como inúmeras outras doenças crônicas. Cerca de 28% dos pacientes com fratura de quadril também têm sarcopenia.

Quedas

Além da fragilidade óssea, outro fator de risco importante para fratura são as quedas. São muito frequentes em idosos, ocorrendo em 1/3 das pessoas com mais de 65 anos e em metade das pessoas acima de 85 anos. Cerca de 5% das quedas resultam em fratura. Como as fraturas por osteoporose frequentemente decorrem de quedas, principalmente, na população idosa, é de suma importância considerar os fatores de risco para quedas. Estes podem ser didaticamente divididos em intrínsecos e extrínsecos.

Muitos fatores de risco, incluindo idade avançada, estão relacionados a quedas e redução da resistência óssea – portanto, são especialmente relevantes para o risco de fratura. Cerca de 50% a 80% dos pacientes recebidos em serviços de emergência consequente a quedas relatam perigos ambientais domésticos como uma das causas.



Fatores intrínsecos e extrínsecos para quedas e fraturas

FATORES INTRÍNSECOS

- Idade avançada
- Baixo índice de massa corpórea
- Comorbidades
- Doenças musculoesqueléticas
- Deficiência cognitiva
- Distúrbios da marcha e equilíbrio
- Deficiência sensorial
- Hipotensão postural
- Quedas anteriores
- Medicamentos:

benzodiazepínicos, sedativos, hipnóticos, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, diuréticos, anticonvulsivantes

FATORES EXTRÍNSECOS

- Tapetes soltos
- Piso escorregadio
- Piso irregular
- Iluminação insuficiente
- Cabos elétricos
- Cadeiras e poltronas sem apoio
- Objetos espalhados no chão

Esses fatores de risco variam e interagem individualmente, e o risco de uma queda aumenta rapidamente, conforme o número de fatores de risco. O maior risco para fratura de quadril foi encontrado em mulheres com baixa densidade óssea e mais de quatro fatores de risco. Com isso, esses aspectos também devem ser pesquisados na abordagem de pacientes com osteoporose.

Referências bibliográficas

1. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the ageing skeleton. *Subcell Biochem.* 2019;91:453-76.
2. Colangelo L, Biamonte F, Pepe J, Cipriani C, Minosola S. Understanding and managing secondary osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019;14(2):111-22.
3. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-76.
4. Karlsson MK, Magnusson H, von Schewelow T, Rosengren BE. Prevention of falls in the elderly—a review. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):747-62.




4

APLICANDO O FRAX®

Vera Lúcia Szejnfeld


A densidade óssea, usualmente medida pela densitometria com emissão de raio x (DXA), se correlaciona fortemente com o risco de fratura. Para cada redução de um desvio-padrão, o risco de fratura aumenta de 1,5 a 2 vezes e, aproximadamente, 2,5 vezes quando o risco de fraturas de fêmur é calculado pela densidade óssea do fêmur. A principal limitação à avaliação pela densidade óssea é que a maior parte das fraturas ocorre em indivíduos com escore T que não preenche critérios para osteoporose ($< -2,5$ DP). Assim, a densidade óssea acaba tendo baixa sensibilidade quando utilizada isoladamente.



Vários fatores de risco facilmente identificáveis clinicamente são associados a fraturas e podem ser utilizados com ou sem a densidade óssea.

Nos últimos 20 anos, inúmeras pesquisas foram realizadas no sentido de identificar outros fatores associados ao risco de fratura além da densidade óssea. Idade, sexo, fratura prévia, história familiar de fraturas, hábitos de vida como atividade física e tabagismo são alguns exemplos. Alguns desses fatores de risco dependem parcial ou totalmente da densidade óssea, podendo, portanto, melhorar a informação fornecida pela densidade óssea. Por outro lado, outros fatores se correlacionam fortemente com a densidade óssea, podendo, até mesmo, ser utilizados para avaliar o risco de fratura na ausência dela.

Muitos instrumentos para prever massa óssea ou fraturas foram desenvolvidos para serem aplicados na prática clínica. Todos têm limitações, mas ajudam mais do que o uso de apenas um fator de risco isolado.



De todos os instrumentos, apenas o FRAX® calcula taxas de fratura ajustadas para cada país e tem se mostrado capaz de identificar pacientes de alto risco que devem ser encaminhados para tratamento.

O FRAX® é um algoritmo disponível digitalmente (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), que usa uma combinação de fatores de risco associados ou não à densidade óssea do colo do fêmur e fornece a probabilidade de fraturas maiores (fêmur, fratura vertebral clínica, úmero ou punho) ou, simplesmente, fratura de fêmur, em homens e mulheres, nos próximos 10 anos.

No momento, 68 modelos de FRAX® estão disponíveis em 64 países. Além de ser um calculador baseado na *web*, está disponível em outros formatos, inclusive em aparelhos de densitometria e celulares. O FRAX® foi incorporado em diretrizes e consensos, e em alguns países recomenda-se a sua utilização antes da realização da densitometria óssea.

A probabilidade de fratura nos próximos 10 anos é calculada a partir da idade, índice de massa corporal e fatores de risco dicotomizados como presença de fratura prévia por fragilidade, história familiar de fratura de fêmur, tabagismo atual, corticosteroide oral, artrite reumatoide, outras causas de osteoporose secundária e consumo excessivo de álcool. A probabilidade de fra-

tura é computada, considerando o risco de fratura e o risco de morte.

No Brasil, com a ajuda do grupo do Dr. Kanis, o FRAX® foi construído a partir de quatro estudos epidemiológicos nacionais que verificaram a incidência de fraturas de fêmur em diferentes regiões. Pode-se afirmar, portanto, que o instrumento FRAX® está ajustado à população brasileira. Evidentemente, o FRAX® no Brasil apresenta limitações, visto que se baseou em alguns poucos estudos. Acredita-se que, em breve, novas publicações sejam incorporadas ao FRAX®, que poderá ser reajustado.

Para o cálculo do FRAX® no Brasil, recomenda-se entrar no *site* da ABRASSO (Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo, www.abrasso.org.br), onde os doutores Ben-Hur Albergaria e Marise Lazaretti-Castro apresentaram o FRAX® de modo prático para rápida utilização na prática clínica.

Veja como funciona o FRAX® Brasil e as dicas de seu preenchimento. Entre no *site* e encontrará na primeira página a seguinte faixa:



Aplicando o FRAX®

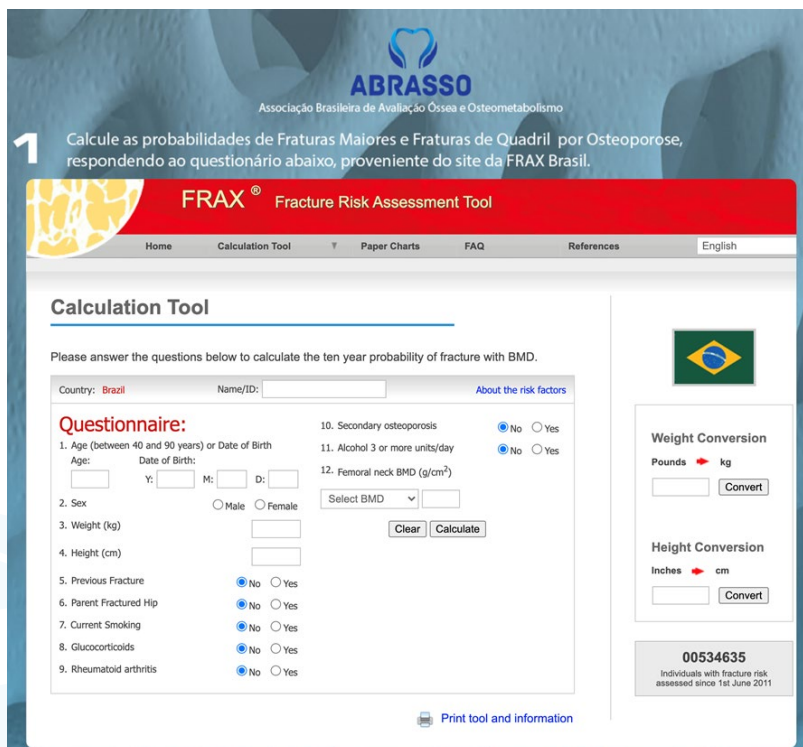
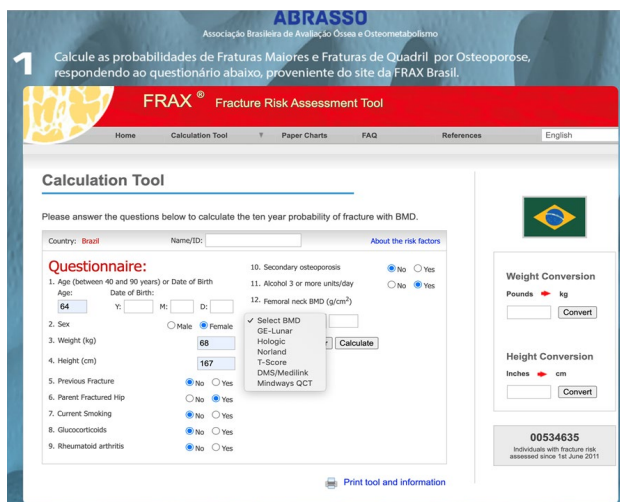
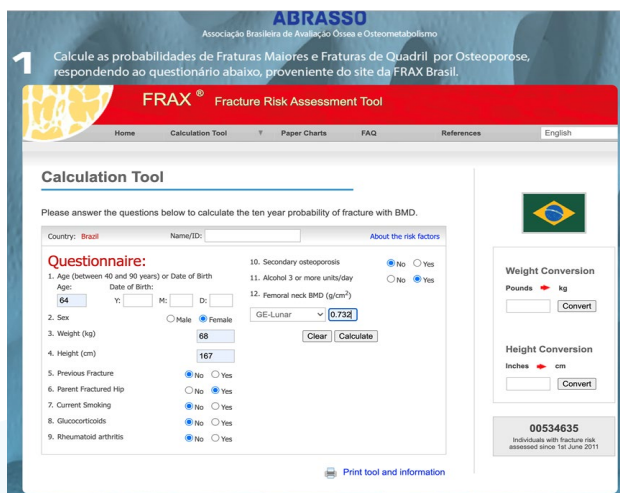


Imagem que aparece no *site* da ABRASSO sem nenhum dado e pronto para ser preenchido

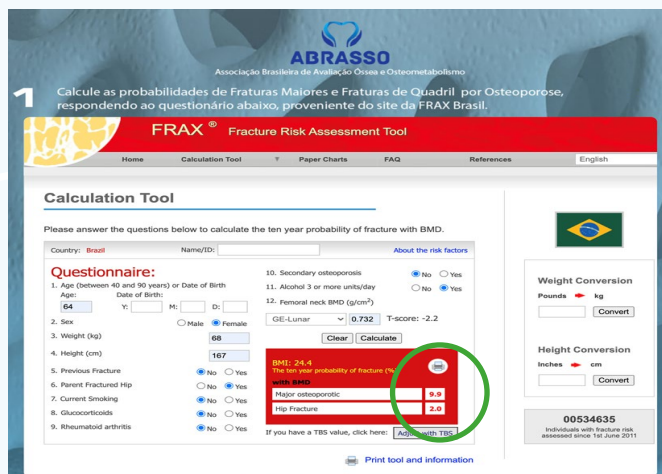


Preencher o FRAX® com os dados dos pacientes

Na tela a seguir, observe que é para preencher cada uma das perguntas. No dado da densidade óssea, é necessário identificar o aparelho de densitometria utilizado (Hologic e GE-Lunar, entre outros).



Preencher a densidade óssea do colo do fêmur



Cálculo do risco para fratura maior e de fêmur

Em seguida, calcule se o paciente é ou não de risco.

2 Preencha os campos abaixo, informando as probabilidades de fraturas maiores e fraturas de quadril, obtidas acima com a ferramenta FRAX.

Idade: Fraturas maiores:

Gênero: Feminino Masculino Fratura de quadril:

Densitometria óssea: Realizou Não realizou

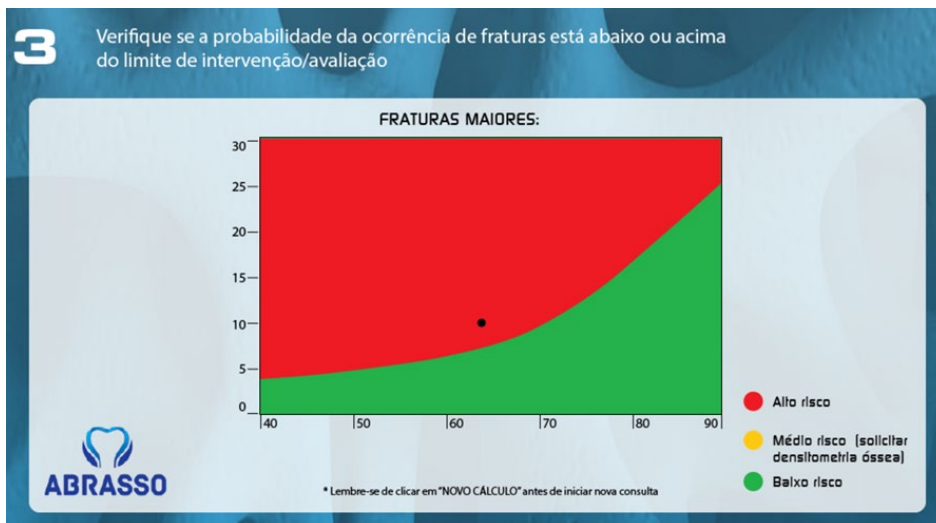
ABRASSO

* Casas decimais devem ser indicadas com ponto;
* Todos os campos devem ser preenchidos / selecionados;

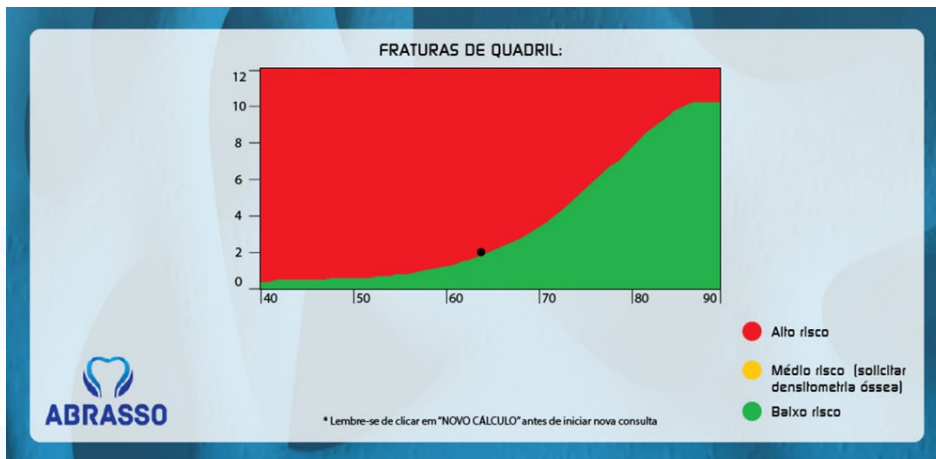
Cálculo do risco para fratura maior e de fêmur

Devem-se repetir alguns dados já colocados acima (idade e gênero) e acrescentar os dados obtidos sobre fratura maior e de fêmur, além de preencher se realizou ou não densitometria óssea.

No passo 2, é preciso colocar os dados de fratura maior e de fêmur, preencher o gênero e se realizou ou não densitometria óssea.



Cálculo do risco de fraturas maiores. Observe que a paciente tem alto risco de fratura maior



Cálculo de risco de fraturas de fêmur

1 Calcule as probabilidades de Fraturas Maiores e Fraturas de Quadril por Osteoporose, respondendo ao questionário abaixo, proveniente do site da FRAX Brasil.

FRAX® Fracture Risk Assessment Tool

Home Calculation Tool Paper Charts FAQ References English

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: Brazil Name/ID: About the risk factors

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: 64 Y: M: D:

2. Sex
 Male Female

3. Weight (kg) 68

4. Height (cm) 167

5. Previous Fracture
 No Yes

6. Parent Fractured Hip
 No Yes

7. Current Smoking
 No Yes

8. Glucocorticoids
 No Yes

9. Rheumatoid arthritis
 No Yes

10. Secondary osteoporosis
 No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day
 No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Select BMD: []

Clear Calculate

BMI: 24.4
The ten year probability of fracture (%)

without BMD	7.9
Major osteoporotic	7.9
Hip Fracture	1.5

Weight Conversion
Pounds → kg
Inches → cm

00534636
Individuals with fracture risk, assessed since 1st June 2011

Print tool and information

Cálculo sem a densitometria óssea

2 Preencha os campos abaixo, informando as probabilidades de fraturas maiores e fraturas de quadril, obtidas acima com a ferramenta FRAX.

Idade: 64

Gênero: Feminino Masculino

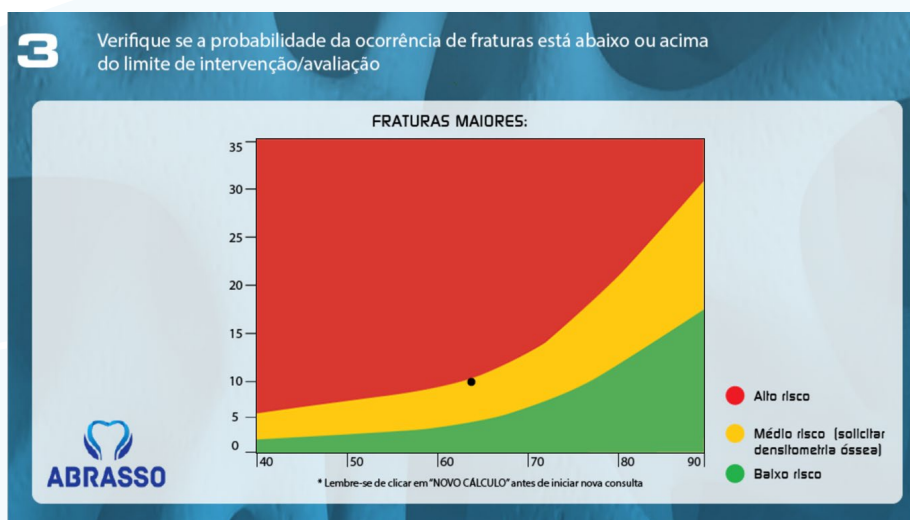
Densitometria óssea: Realizou Não realizou

Fraturas maiores: 7.9

Fratura de quadril: 1.5

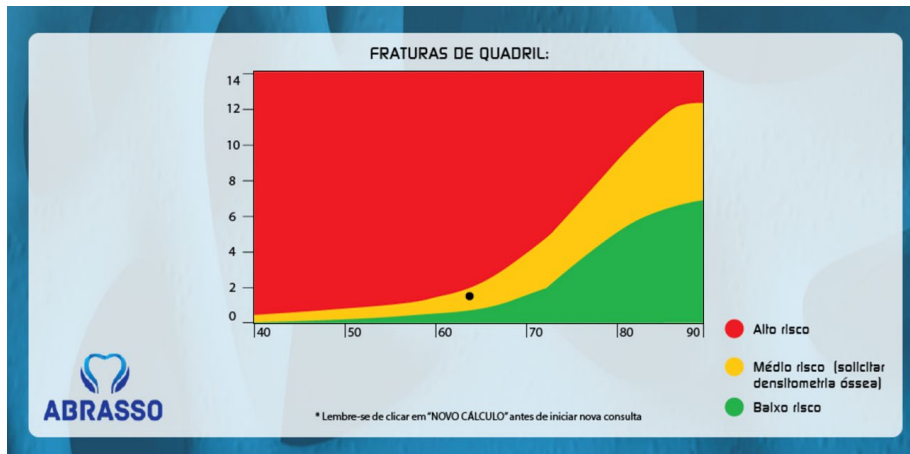
CALCULAR

Cálculo do risco de fraturas sem a densitometria óssea



Cálculo do risco de fraturas maiores sem a densitometria óssea

Observe que aparece uma faixa amarela, mostrando que a paciente tem um risco intermediário e que se beneficiaria com a realização da densitometria óssea.



Cálculo do risco de fratura de fêmur sem a densitometria óssea

Observe a mesma faixa amarela, indicando que a paciente tem um risco intermediário para fratura de fêmur e que seria mais bem avaliada se realizasse a densitometria óssea.

É importante lembrar que o FRAX® pode ser aplicado a homens e mulheres com mais de 40 anos. A melhor indicação da realização é quando a paciente tem osteopenia e há dúvida se é necessário ou não fazer uma intervenção medicamentosa.

Pacientes com densidade óssea normal ou com baixo risco de fraturas não devem ser tratados, e aquelas com osteoporose densitométrica ou com múltiplos fatores de risco devem ser tratadas.

Outra limitação do FRAX® é que ele não distingue pacientes em tratamento daqueles que não estão sendo tratados. Existem poucos estudos mostrando a validade de sua utilização para monitorização terapêutica.



Importante ressaltar que a realização do FRAX® deve ser indicada em pacientes virgens de tratamento. E, uma vez em tratamento, não está bem estabelecido se o FRAX® é sensível para as mudanças que ocorrem durante o mesmo. Não há estudos demonstrando a validade da continuação do tratamento, baseando-se na pesquisa do FRAX®. Por exemplo, se o paciente permanece com um FRAX® com alto risco para fraturas se é válido ou não manter o tratamento.

Até o momento, a relação entre o FRAX® e a eficácia das intervenções tem sido explorada, e espera-se que esse instrumento influencie progressivamente as futuras diretrizes do tratamento da osteoporose.

Referências bibliográficas

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019;393(10169):364-76.
2. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? Aging Clin Exp Res. 2020;32(2):187-96.
3. McCloskey EV. Evaluation of fracture risk. In: Ferrari SL, Roux C, editores. Pocket References to Osteoporosis. Springer; 2019. p. 21-9.
4. Zerbini CAF, Szejnfeld VL, Albergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. Arch Osteoporos. 2015;10:224.

A microscopic view of bone tissue, showing a complex, porous, honeycomb-like structure in shades of blue and teal. The structure consists of interconnected trabeculae forming irregular, interconnected spaces.

DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE

A large, abstract graphic element consisting of several overlapping, wavy bands in various shades of blue and teal. The bands flow from the top right towards the bottom left, creating a sense of movement and depth. The colors transition from a deep blue at the top to a lighter, more vibrant teal at the bottom.

5

QUADRO CLÍNICO DA OSTEOPOROSE

Pérola Grinberg Plapler
Mariela Diamant Socolowski

A osteoporose é caracterizada como um problema de saúde pública associado a um grande número de fraturas em todo o mundo, anualmente. Pode levar à incapacidade e, muitas vezes, dores aos pacientes acometidos. Essa doença continua a ser subdiagnosticada, e seu manejo, englobando tratamentos, tanto farmacológicos como não farmacológicos, permanece abaixo do necessário.

A osteoporose não tem manifestações clínicas evidentes, até que haja uma fratura. Cada fratura por fragilidade aumenta o risco de novas fraturas.

Uma fratura vertebral incidente prediz fortemente risco aumentado de outra fratura vertebral já no ano seguinte. Cerca de metade dos pacientes com fratura de quadril já teve uma fratura anterior.

A avaliação da DMO por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA), feita em densitômetro, é o teste-padrão para o diagnóstico de osteoporose, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Um escore T $\leq -2,5$ é consistente com osteoporose, enquanto um escore T entre -1 e -2,5 corresponde a baixa massa óssea (osteopenia).

Categorias para o diagnóstico de osteoporose, segundo a OMS

Classificação

Normal
Osteopenia
Osteoporose
Osteoporose severa ou estabelecida

T-score (desvio-padrão)

$\geq -1,0$
Entre -1,0 e -2,4
 $\leq -2,5$
 $\leq -2,5$, associado a fratura(s) por fragilidade

Adaptado de Kanis JA *et al.*, 1994.

No entanto, a maioria das fraturas ocorre em pessoas com baixa massa óssea, mas não com osteoporose densitométrica. Mesmo assim, o termo “osteoporose” só é formalmente aplicado quando o escore T no exame de densitometria é $\leq -2,5$.

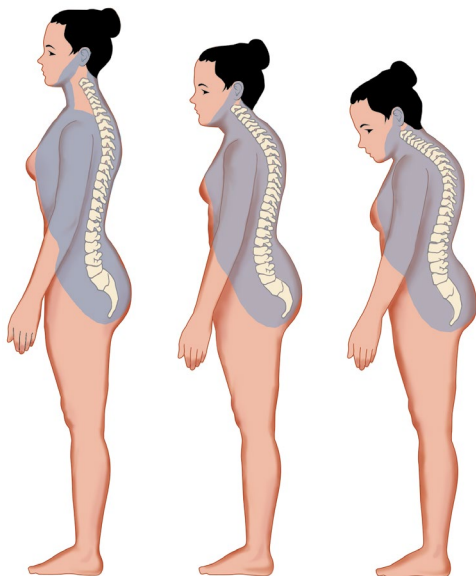
A falha em detectar a osteoporose clínica provavelmente contribui para:

- Falta de consciência sobre as consequências dessa doença por médicos e pacientes
- Impacto nas estratégias de reembolso dos tratamentos
- Influência nas políticas no setor de saúde pública
- Número subestimado de pessoas com risco elevado de fratura
- Afeta o desenho de ensaios clínicos de novos agentes para reduzir o risco de fraturas osteoporóticas

As complicações das fraturas incluem:

- Dor
- Deformidade
- Incapacidade física
- Perda de altura, caso a fratura seja vertebral, sendo o valor de corte para detecção de osteoporose de, pelo menos, 2,0 cm na redução da altura

Esse é um fato importante porque muitos pacientes sem sintomas presumem incorretamente que não devem ter osteoporose. Por outro lado, muitos pacientes com dores em quadris ou nos pés presumem que suas queixas se devem à osteoporose, o que não é tão evidente na ausência de fratura.



Recentemente, um posicionamento do National Bone Health Alliance Working Group recomenda que o diagnóstico de osteoporose possa ser realizado quando houver presença de fratura vertebral, fratura do úmero proximal ou fratura do quadril decorrente de trauma de baixo grau ou quando houver uma determinação de um risco elevado de fratura por meio do FRAX®, mesmo sem um escore T menor que -2,5 (osteopenia).

O diagnóstico clínico de osteoporose pode ser feito na presença de uma fratura por fragilidade, principalmente na coluna, quadril, punho, úmero, costela e quadril, mesmo sem a avaliação/medida da DMO. As fraturas por fragilidade resultam de forças mecânicas que normalmente não levariam a fratura em pessoas sem osteoporose. São aquelas que ocorrem espontaneamente ou por traumas menores, como uma queda da própria altura ou traumas menores. Certos locais do esqueleto, incluindo o crânio, coluna cervical, mãos, pés e tornozelos, não estão associados a fraturas por fragilidade. As fraturas por estresse também não são consideradas por fragilidade, pois são decorrentes de lesões repetitivas.

A densidade óssea reduzida é um importante fator de risco para fraturas por fragilidade. À medida que o escore T diminui, o risco relativo de fratura aumenta. Esse princípio torna o escore T um meio eficaz de identificar aqueles com maior risco de fratura e oferece um ponto de corte que permite o diagnóstico de osteoporose.

A fratura vertebral é a manifestação clínica mais comum da osteoporose. A maioria dessas fraturas (aproximadamente dois terços) é assintomática ou pouco sintomática, por isso não são reconhecidas pelo próprio paciente. Estas são, em geral, as microfraturas, decorrentes de movimentos do dia a dia, como dobrar o tronco para frente para varrer o piso, arrumar uma cama, pegar objetos leves do chão, cozinhar. Grande parte das vezes, são diagnosticadas como um achado incidental na radiografia de tórax ou de abdome.

A maioria das mulheres na pós-menopausa com osteoporose tem perda óssea relacionada à deficiência de estrogênio e/ou idade. A avaliação inicial inclui um histórico para avaliar os fatores de risco clínicos para fratura e outras condições que contribuem para a perda óssea, além de um exame físico e testes laboratoriais básicos. Aqueles com resultados iniciais anormais podem necessitar de testes adicionais para detectar causas potencialmente reversíveis de osteoporose. Além disso, os baixos escores Z da DMO (comparação por idade) identificam os indivíduos que precisam de avaliação adicional para causas secundárias de osteoporose.

O diagnóstico precoce e a quantificação da perda óssea e do risco de fratura são importantes devido à disponibilidade de terapias que podem retardar ou mesmo reverter a progressão da osteoporose e principalmente para evitar a fratura.

Além de necessitarem de terapia, os pacientes com fraturas vertebrais podem apresentar:

- Aumento da dor nas costas
- Redução do tempo de trabalho
- Depressão
- Aumento dos dias de repouso no leito
- Maior taxa de hospitalização e mortalidade
- Impacto clínico e na qualidade de vida

De todos os pacientes com fraturas vertebrais osteoporóticas, apenas um terço precisa de cuidados médicos devido ao início agudo da dor lombar.

As fraturas vertebrais geralmente decorrentes de quedas ou traumas levam a dores intensas nas costas,

na fase aguda, após trauma. Essa dor pode ser acompanhada por contratura muscular antálgica. A dor muitas vezes se torna crônica. Em um estudo multicêntrico cooperativo realizado na Espanha em mulheres na pós-menopausa que compareceram ao ambulatório de Medicina Interna devido a dores crônicas nas costas, verificou-se que havia pelo menos uma fratura vertebral não diagnosticada previamente em 15,8% delas. Foi possível observar, também, perda de altura e desenvolvimento de cifose dorsal. No estudo citado, as mulheres com fratura vertebral tinham em média 3,0 cm a menos de altura do que as mulheres do grupo controle, sem fratura. No entanto, outro estudo mostra que o valor de corte ideal da perda de altura estimada para detecção de osteoporose seria de 2,0 cm.



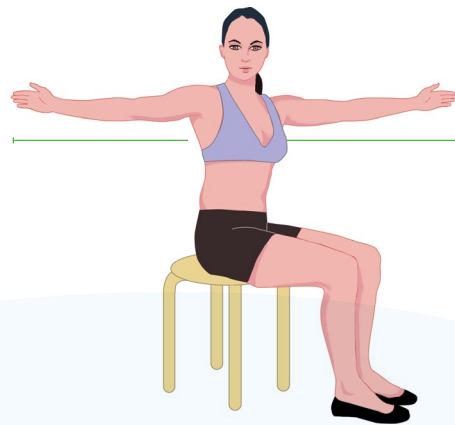
A perda de altura é, portanto, um indicador útil para a autoavaliação e o prognóstico da osteoporose.

A cifose devido a fratura vertebral e perda de altura pode ser decorrente de deformação das vértebras torácicas, podendo causar comprometimento das funções respiratória e cardíaca e, em última análise, diminuição da qualidade de vida. Os pacientes muitas vezes acabam convivendo com a dor lombar durante a sua vida diária normal, como resultado da sustentação do próprio peso quando eretos.

Pacientes com osteoporose e alterações posturais decorrentes das microfraturas podem apresentar dores musculoesqueléticas em qualquer uma das suas manifestações: desconforto articular, artralgia e mialgia, chegando a dores generalizadas.

A maioria de nós é mais alta com cerca de 30-35 anos de idade, devido ao pico de massa óssea nessa época. Portanto, para calcularmos a altura máxima, podemos considerar o valor que tínhamos nessa idade.

Pode-se fazer uma aproximação da perda de altura ocorrida em um paciente, medindo-se a distância entre os dois dedos médios, com o indivíduo sentado e os braços totalmente estendidos. Em condições normais, a distância entre as pontas dos dois dedos corresponde aproximadamente à altura do paciente, fato conhecido desde a época do Renascimento (lembrar do Homem Vitruviano, de Leonardo da Vinci):



As fraturas de quadril são relativamente comuns na osteoporose, afetando até 15% das mulheres e 5% dos homens antes dos 80 anos e aumentando exponencialmente com a idade.

Podem ocorrer fraturas do rádio distal (fraturas de Colles), mais comuns em mulheres logo após a menopausa. Essa fratura raramente é lembrada como sendo possivelmente a primeira fratura osteoporótica e pouquíssimas vezes é tratada com antirreabsortivos, cálcio e vitamina D. Lembrar e tratar essa fratura como já sendo osteoporose pode prevenir de forma bastante efetiva o aparecimento de outras fraturas no futuro.

A maioria das mulheres na pós-menopausa com osteoporose tem perda óssea relacionada à deficiência de estrogênio e/ou idade mais avançada. Todas as mulheres na pós-menopausa com osteoporose devem ter anamnese, exame físico e avaliação laboratorial básica. Os estudos la-

laboratoriais iniciais devem incluir um hemograma completo, perfil bioquímico e 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), se houver indicação clínica para avaliar o nível de vitamina D, que será visto com detalhes no capítulo correspondente.

Para pacientes sem histórico de fratura por fragilidade e sem avaliação densitométrica, o diagnóstico clínico de osteoporose também poderá ser feito se houver um risco elevado evidente de fratura, avaliado pelo FRAX®. **Valores mostrando probabilidade de risco de fraturas osteoporóticas maiores (úmero, vértebra, antebraço) nos próximos 10 anos \geq 20% ou a probabilidade nos próximos 10 anos de fratura de quadril \geq 3% podem sugerir osteoporose.**

Por fim, a história clínica e o exame físico podem revelar sintomas e sinais de outras doenças capazes de ocasionar a osteoporose secundária como complicação.

A necessidade de avaliação laboratorial adicional depende da avaliação inicial e do escore Z. Mulheres que apresentam anormalidades nos testes laboratoriais iniciais, achados suspeitos na história e no exame físico que sugerem uma causa secundária de osteoporose ou escore $Z \leq -2$ podem necessitar de avaliação adicional para causas secundárias.

Não medimos rotineiramente marcadores de remodelação óssea em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Os papéis potenciais dos marcadores na prática clínica incluem a previsão do risco de fratura, monitoramento da resposta à terapia e melhora da adesão à terapia. A variabilidade biológica e laboratorial desses valores pode dificultar seu uso generalizado na prática clínica.



Acredita-se que a ampliação dos critérios de diagnóstico da osteoporose auxilie na identificação adequada de um maior número de pessoas que, de fato, apresentam risco elevado de fratura.

Devemos estar atentos, também, ao uso de alguns medicamentos que em médio e longo prazo podem contribuir para o desenvolvimento de perda de massa óssea, quedas e, muitas vezes, fraturas.

Glicocorticoides

- A estimulação por glicocorticoides (GC) induz a sobrevivência de osteoclastos, permitindo a reabsorção óssea excessiva e fraturas, principalmente nas regiões ricas em trabéculas da coluna vertebral
- Os GC induzem a apoptose de osteócitos, contribuindo para o risco de fratura precoce que ocorre antes da redução da densidade óssea vista pela DMO
- Os GC reduzem o recrutamento de precursores de osteoblastos, levando à diminuição da diferenciação e função dos osteoblastos, resultando na diminuição da formação óssea

Drogas para câncer de mama

Essas drogas, que são inibidoras de aromatase (anastrozol, letrozol, exemestano), podem acelerar a perda óssea, ao inibirem a produção de estrogênio, resultando em níveis extremamente baixos no sangue. Foi demonstrado que essas drogas podem também aumentar o risco de fraturas, principalmente na coluna vertebral e no punho.

Drogas para câncer de próstata

A terapia de privação de andrógenos tem sido associada à redução da densidade mineral óssea, que é maior durante o primeiro ano de terapia em homens com 50 anos ou mais. Isso resulta em um risco aumentado de fraturas.

Drogas para pirose

Inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, são medicamentos usados para tratar refluxo, azia e úlceras, pois reduzem a quantidade de ácido produzida no estômago. O uso prolongado (vários anos), particularmente em altas doses, foi associado a um risco aumentado de fratura de quadril em idosos. Isso pode ser devido à menor absorção de cálcio dos alimentos na presença de menor ácido estomacal.

Anticonvulsivantes

Os medicamentos anticonvulsivantes carbamazepina e fenitoína têm sido associados a uma redução na densidade óssea, e acredita-se que isso seja devido à baixa vitamina D e diminuição da absorção intestinal de cálcio.

A osteoporose induzida por medicamentos é um problema de saúde. Muitos médicos desconhecem que vários medicamentos comumente prescritos contribuem para perda óssea significativa e fraturas. O aumento da conscientização sobre esses efeitos adversos permitirá o monitoramento da saúde óssea e intervenções terapêuticas para prevenir ou tratar a osteoporose induzida por medicamentos.



Estar atento a todos esses fatos pode permitir um diagnóstico e tratamento adequados, evitando o desenvolvimento da doença e suas graves consequências.

Referências bibliográficas

1. Henríquez MS, Díaz G. Osteoporosis. Definition. Importance. Physiopathology and clinical manifestations. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2(5)suplemento:3-7.
2. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
3. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(5):185-202.
4. Rosen HN, Drezner MK. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. In: Mulder JE, editor. *Waltham: UpToDate;* 2012. [acesso em 13 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women>
5. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-43.
6. Xiong Y-H, Du N, Chen W-Z, Liu T, Tang X-S. Retrospective study of the relationship of height difference and bone density of postmenopausal women. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2003;1(4):265-7.
7. Xu W, Perera S, Medich D, Fiorito G, Wagner J, Berger LK, et al. Height loss, vertebral fractures, and the misclassification of osteoporosis. *Bone.* 2011;48(2):307-11.
8. Yeoum SG, Lee JH. Usefulness of Estimated Height Loss for Detection of Osteoporosis in Women. *J Korean Acad Nurs.* 2011;41(6):758-67.



6

EXAMES LABORATORIAIS

Marcelo Luis Steiner
Rodolfo Strufaldi
Luciano de Melo Pompei
César Eduardo Fernandes

Habitualmente, na prática clínica, a densidade óssea é avaliada pelo exame de densitometria óssea (absorciometria de raio x de dupla energia); a qualidade, por meio da ocorrência ou não de um conjunto de fatores clínicos que determinam risco para osteoporose ou fratura. Ou seja, os exames laboratoriais não são fundamentais para o diagnóstico de osteoporose.

Contudo, existem doenças e situações clínicas que impactam a massa óssea e aumentam o risco de osteoporose. Nesse contexto, os exames laboratoriais são importantes na identificação de fatores ou estados clínicos que contribuem para o comprometimento ósseo.

De maneira ampla, a osteoporose pode ser classificada em:

Primária

Quando a perda óssea se associa aos efeitos da menopausa ou do envelhecimento.

Secundária

Quando doenças específicas ou a utilização de medicamentos tem efeito deletério ao tecido ósseo.

As causas secundárias de osteoporose variam de 30% a 60% nos homens, em mais de 50% nas mulheres no período reprodutivo e próximo de 30% naquelas na pós-menopausa.

Osteoporose primária

- Osteoporose pós-menopáusicas
- Osteoporose senil

Osteoporose secundária

- Hipogonadismo
- Síndrome de Cushing
- Hiperparatireoidismo
- Hipertireoidismo
- Doença celíaca/síndrome de má absorção
- Medicamentos: glicocorticoide, anticonvulsivantes, lítio
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Doença neurológica crônica
- Artrite reumatoide
- AIDS/HIV
- Osteogênese imperfeita
- Homocistinúria
- Síndrome de Marfan



De maneira ampla, a osteoporose pode ser classificada em primária, quando a perda óssea se associa aos efeitos da menopausa ou do envelhecimento; e secundária, quando doenças específicas ou a utilização de medicamentos tem efeito deletério ao tecido ósseo.

Dessa forma, os exames laboratoriais possibilitam afastar algum fator contribuinte para a osteoporose primária e identificar a causa da osteoporose secundária, principalmente em mulheres jovens e homens.

Dos casos de osteoporose na pós-menopausa, os principais fatores associados são:

- **Hipovitaminose D**
- **Presença de doenças hepáticas e renais**
- **Hipertireoidismo**
- **Hiperparatireoidismo**

Apesar disso, não parece haver benefício em solicitar de maneira rotineira um conjunto de exames laboratoriais, com exceção do hormônio estimulante da tireoide (TSH), para fazer diagnóstico de osteoporose secundária.

Demonstrou-se que a solicitação de calcúria de 24 horas, cálcio sérico, hormônio paratireoideano (PTH), 25-hidroxivitamina D para todas as mulheres e TSH para aquelas

em uso de tiroxina diagnóstica 98% das causas contribuintes para o desenvolvimento da osteoporose em mulheres recém-diagnosticadas. Considerando a avaliação de homens e mulheres no período reprodutivo, a solicitação dos exames laboratoriais deve ser específica e direcionada pela suspeita clínica de alguma doença ou uso de medicamento.

Diab e Watts sugerem que um teste laboratorial inicial deve incluir hemograma completo, painel metabólico completo incluindo creatinina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e testes de função hepática, 25-hidroxivitamina D para avaliação de hipovitaminose D, testosterona total em homens para avaliar hipogonadismo, avaliação urinária de 24 horas para cálcio, sódio e creatinina, para avaliar má absorção de cálcio ou hipercalcúria.

Uma avaliação adicional para pacientes selecionados deveria conter:

- **TSH em pacientes sintomáticos ou tratando doença tireoidiana**
- **Paratormônio (PTH) no caso de hipercalcemia**
- **Eletroforese de proteína na suspeita de mieloma múltiplo**
- **Hormônio folículo-estimulante (FSH) e estradiol no caso de suspeita de insuficiência ovariana prematura**
- **Anticorpos para o diagnóstico de doença celíaca na ocorrência de má absorção intestinal**
- **Teste para mastocitose**
- **Teste para HIV e marcadores ósseos**

O **Quadro** a seguir descreve os exames utilizados para o diagnóstico ou a exclusão das principais doenças que afetam o metabolismo do cálcio ou o tecido ósseo.

Exames laboratoriais

1. Cálcio elevado
2. Fósforo baixo
3. 25-hidroxivitamina D baixa
4. Fosfatase alcalina elevada
5. Calcúria de 24 horas elevada
6. Calcúria de 24 horas baixa
7. Eletroforese de proteínas com pico monoclonal
8. TSH elevado
9. FSH elevado e estradiol baixo
10. Testosterona livre diminuída
11. Anticorpos: antigliadina, antiendomísio positivos
12. Paratormônio intacto elevado
13. Creatinina sérica elevada
14. Enzimas hepáticas alteradas
15. Cortisol livre na urina de 24 horas elevado ou teste de supressão com dexametasona positivo

Diagnóstico provável

1. Hiperparatireoidismo primário, metástase óssea
2. Hiperparatireoidismo primário, osteomalácia
3. Deficiência de vitamina D, osteomalácia
4. Osteomalácia, doença de Paget
5. Hipercalcúria, hiperparatireoidismo primário
6. Deficiência de vitamina D, má absorção de cálcio
7. Mieloma múltiplo
8. Hipotireoidismo
9. Insuficiência ovariana
10. Hipogonadismo masculino
11. Doença celíaca
12. Hiperparatireoidismo
13. Insuficiência renal
14. Doença hepática
15. Síndrome de Cushing



Dos casos de osteoporose na pós-menopausa, os principais fatores associados são hipovitaminose D, presença de doenças hepáticas e renais, hipertireoidismo e hiperparatireoidismo.

Marcadores de remodelação óssea

Marcadores de remodelação óssea são produtos bioquímicos identificados no sangue ou na urina que refletem a atividade metabólica do tecido ósseo e são categorizados como marcadores de formação ou reabsorção óssea.

Marcadores bioquímicos da remodelação óssea

Marcadores da formação óssea

- Fosfatase alcalina sérica ósseo-específica (FA fração óssea)
- OC
- Pró-peptídeo N-terminal de procolágeno tipo 1 (P1NP)
- Pró-peptídeo C-terminal de procolágeno tipo 1 (P1CP)

Marcadores da reabsorção óssea

- Telopeptídeo C-terminal de colágeno do tipo 1 (urinário – CTX; sangue – S-βCTX)
- Telopeptídeo N-terminal de colágeno do tipo 1 (urinário – NTX; sangue – S-NTX)
- Fosfatase ácida târtaro-resistente
- Deoxipiridinolina urinária total e livre (DPD total e livre)

Os marcadores de reabsorção óssea refletem a ação dos osteoclastos e são produtos da degradação óssea. Durante a reabsorção óssea, osteoclastos removem pequenas porções de osso de áreas distintas do esqueleto, formando as cavidades de reabsorção. Esse processo dura em torno de 4 a 6 semanas, intervalo no qual os componentes teciduais são catabolizados, liberados no microambiente ósseo e capazes de alcançar a circulação sanguínea e ser excretados na urina. Níveis aumentados no sangue ou na urina destes componentes indicam maior atividade de reabsorção do tecido ósseo. Os marcadores mais utilizados referem-se à degradação do colágeno tipo 1, como a deoxipiridinolina e a piridinolina, e as suas formas ligadas ao peptídeo C e N terminal (CTX e NTX).

Já os marcadores de formação são produtos diretos ou indiretos da atividade do osteoblasto. Eles secretam moléculas que preenchem a cavidade de reabsorção com osteoide, um tecido conectivo rico em colágeno, e tais moléculas são liberadas na circulação sanguínea. Concentração aumentada desses produtos no sangue ou na urina indica

maior atividade de formação óssea. O colágeno do tipo 1 é um importante componente da matriz, e os osteoblastos secretam seu precursor (procolágeno) durante a formação óssea. A extensão peptídica localizada ao final de cada terminação da molécula do procolágeno (P1NP e P1CP) é clivada por enzimas durante a formação da matriz e liberada na circulação. Da mesma forma, a osteocalcina (OC) é produzida pelo osteoblasto e alcança a circulação sanguínea no processo de formação óssea. E a fosfatase alcalina, secretada pelos osteoblastos durante a mineralização óssea, pode ser medida no sangue.

No ano de 2012, foi publicada uma orientação para o P1NP e o CTX serem os marcadores de remodelação de referência na prática clínica e nos ensaios clínicos.

A concentração dos marcadores de remodelação óssea é utilizada na predição do risco de fratura e como método de monitoramento da resposta terapêutica. Estudos demonstram, apesar de modesta, associação entre os níveis de marcadores de remodelação óssea e ocorrência de fratura. Entretanto, não há algoritmos que incluem os marcadores ósseos para estimar o risco de fratura, sendo essa utilização não consagrada na prática clínica. Ressalta-se, como já sinalizado, que os marcadores podem auxiliar no diagnóstico de osteoporose secundária.

Valores de concentração muito elevados, em mulheres sem tratamento, podem indicar outras causas de aumento do remodelamento ósseo, como metástases ósseas, mieloma múltiplo e hiperparatireoidismo primário.

A utilização da concentração dos marcadores para monitoramento da resposta terapêutica, entretanto, é útil e racional. Há associação evidente entre a redução dos marcadores de remodelamento e a redução do risco de fratura.

Além disso, o efeito terapêutico explicado pelos marcadores é semelhante ao da densidade mineral óssea, com a vantagem de permitir uma avaliação mais precoce. Ocorre que questões relacionadas à dificuldade de padronizar a metodologia de análise e definir valores de referência impediram, até o momento, a elaboração de uma diretriz clínica objetiva e efetiva.

No monitoramento da resposta ao tratamento com drogas antifraturas, a ausência de mudança na concentração desses marcadores pode significar uso incorreto, baixa adesão, injeção inapropriada de teriparatida, osteoporose secundária ou má resposta. Tal avaliação pode ser feita de maneira mais rápida que o monitoramento feito pela densitometria óssea, permitindo uma decisão clínica médica mais precoce. Com base nessa observação, a International Osteoporosis Foundation (IOF) e a European Calcified Tissue Society (ECTS) propõem que na prática clínica os marcadores sirvam de identificadores de resposta terapêutica inadequada.

Pesquisadores da Universidade Sheffield (Inglaterra) propõem um fluxograma prático no monitoramento de medicamentos antifraturas. Nele recomendam o marcador (P1NP ou CTX) no momento da decisão de iniciar o tratamento. Após 1 mês, sugerem avaliar a adesão ao me-

dicamento e, com 6 meses, fazer nova medida de marcador de remodelamento. Consideram resposta adequada se a diminuição do P1NP é superior à menor mudança significativa de 10 µg/L ou inferior à média geométrica para mulheres jovens (35 µg/L). No caso do CTX, cuja vantagem é alterar mais precocemente que o P1NP, o valor médio é 280 ng/L, a menor mudança significativa em torno de 100 ng/L (60-80 ng/L dependendo do método). Vale ressaltar que os valores estabelecidos por esses autores se referem ao método utilizado pelo laboratório local da instituição, não devendo ser universalizado. Cada laboratório deve estabelecer seus pontos de corte, de acordo com o método e a referência utilizados.

Conclusão

Na abordagem diagnóstica da osteoporose, os exames laboratoriais são úteis para identificar fatores contribuintes para a osteoporose primária ou identificar a causa de uma osteoporose secundária. Já os marcadores de remodelação óssea carecem de melhor padronização prática, mas podem auxiliar no monitoramento da resposta terapêutica, principalmente identificando os indivíduos com resposta inadequada ao tratamento.

Referências bibliográficas

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
2. DeLange Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract.* 2013;19(1):120-8.
3. Diab DL, Watts NB. Secondary Osteoporosis: Differential Diagnosis and Workup. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):686-93.
4. Eastell R, Pigott T, Gossiel F, Naylor KE, Jennifer WS, Peel NFA. Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):R19-R31.
5. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):908-23.
6. Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16(5):534-40.
7. Kuo T-R, Chen C-H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res.* 2017;5:18.
8. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR, Cavalier E, Vasikaran S, Chubb SAP, et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta.* 2017;467:34-41.

7

DENSITOMETRIA ÓSSEA: INDICAÇÕES, INTERPRETAÇÃO E ARTEFATOS

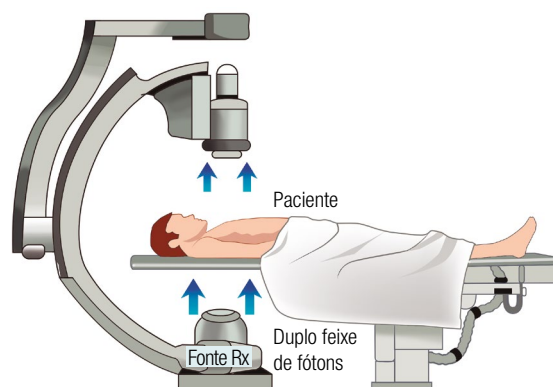
Ben-Hur Albergaria

Introdução

A densitometria por absorciometria de raio x de dupla energia (DXA) é a técnica quantitativa mais amplamente utilizada para avaliação da densidade mineral óssea (DMO) na prática clínica e representa o padrão-ouro para um diagnóstico não invasivo de osteoporose, de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS). Portanto, médicos e outros profissionais de saúde que solicitam densitometria óssea devem ser capazes de interpretar criticamente os resultados e aplicá-los adequadamente em sua rotina clínica, contribuindo significativamente para a promoção da saúde esquelética, tratamento adequado da osteoporose e redução do risco de fraturas.

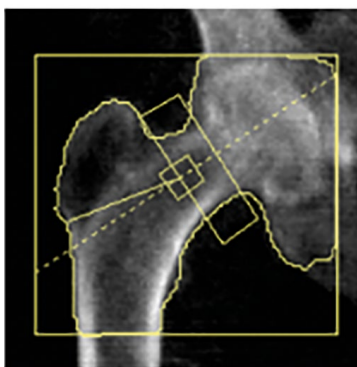
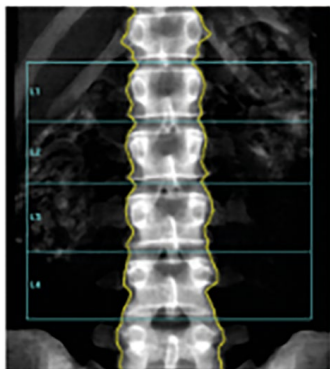
Princípios básicos da densitometria óssea

A DXA é um procedimento radiográfico que mede a DMO por atenuação diferencial (ou seja, diferenças na absorção) de energia pelo osso e tecido mole e fazendo referência a essa diferença para padrões minerais conhecidos. Essa absorção diferencial é medida usando fótons de baixa (30 a 50 keV) e alta (70 keV) energias durante o processo de varredura. Em baixa energia, a atenuação óssea é muito maior do que a atenuação de tecidos moles; em alta energia, a atenuação do osso e a do tecido mole são aproximadamente iguais. Essa diferença na atenuação permite a mensuração da DMO corrigida para a atenuação dos tecidos não esqueléticos circundantes.



Tecnologia da densitometria

Para o diagnóstico de osteoporose em pacientes adultos, as posições oficiais da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) recomendam a densitometria dos sítios esqueléticos da coluna lombar (região de interesse: L1-L4) e fêmur proximal (regiões de interesse: colo femoral e fêmur total), podendo ser complementada com a medida do antebraço distal (região de interesse: rádio 33%, também designada rádio 1/3).



Sítios densitométricos

Dentro de cada região de interesse, a DMO é expressa em termos absolutos de gramas de mineral por centímetro quadrado (g/cm^2) e tem seu resultado padronizado quando comparada com a DMO média de uma população de referência de adultos jovens (sendo esse resultado denominado de escore T) e com uma população de referência de mesma idade, sexo e etnia (escore Z). Esses escores têm seus resultados em unidades de desvio-padrão.

Densidade mineral óssea (DMO)

= valor absoluto (g/cm^2)

Escore T = comparação com a média do adulto jovem

Escore Z = comparação com a média da mesma idade

Indicações da densitometria óssea

Segundo as posições oficiais da ABRASSO, as principais indicações para densitometria óssea estão listadas a seguir:

- Mulheres com idade ≥ 65 anos e homens com idade ≥ 70 anos
- Mulheres na pós-menopausa ou na transição menopausal e homens acima de 50 anos, com fatores de risco
- Adultos com antecedente de fratura por fragilidade, condição clínica ou uso de medicamentos associados à baixa massa óssea ou perda óssea
- Indivíduos para os quais são consideradas intervenções farmacológicas para osteoporose
- Indivíduos em tratamento para osteoporose, para monitoramento de sua eficácia
- Indivíduos que não estejam sob tratamento, porém nos quais a identificação de perda de massa óssea possa determinar a indicação do tratamento

Interpretação da densitometria para o diagnóstico da osteoporose

O diagnóstico de osteoporose baseia-se no uso dos limiares de pontuação escore T definidos pela classificação da OMS e aplicáveis à medição da DMO na coluna lombar, fêmur proximal ou antebraço distal (1/3 do rádio) em mulheres na transição menopausal, na pós-menopausa e em homens com 50 anos ou mais, sendo atribuídas as seguintes categorias diagnósticas: as pacientes podem ser atribuídas às categorias normal (escore T ≥ -1 desvio-padrão [DP]), baixa massa óssea ou osteopenia (escore T entre -1 e $-2,4$ DP) ou osteoporose (escore T $\leq -2,5$ DP). As pacientes com escore T $\leq -2,5$ DP e presença de fratura por fragilidade são classificadas como osteoporose estabelecida.

Normal $\geq -1,0$ DP

Osteopenia $-1,1$ a $-2,4$ DP

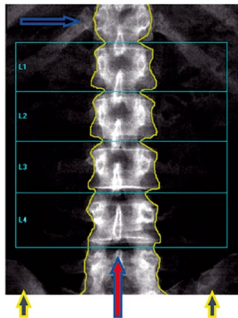
Osteoporose $\leq -2,5$ DP

**Osteoporose estabelecida ou grave:
 $\leq -2,5$ + fratura por fragilidade**

Classificação diagnóstica da OMS

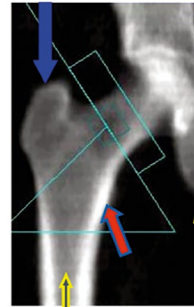
Os limiares de escore T não devem ser aplicados a medições obtidas em mulheres na pré-menopausa ou em homens com idade inferior a 50 anos. Nessas situações, o escore Z correspondente deve ser relatado e não pode ser usado isoladamente para diagnosticar a osteoporose. A classificação diagnóstica para esses pacientes deve ser: um escore Z igual ou inferior a -2,0 DP é definido como “abaixo da faixa esperada para a idade”, e um escore Z acima de -2,0 DP deve ser classificado como “dentro dos limites esperados para a idade”.

É importante, para a correta interpretação dos resultados da densitometria, que o clínico faça uma inspeção básica da aquisição e análise das imagens densitométricas que acompanham o relatório do exame. Uma varredura com o posicionamento correto da coluna vertebral é mostrada na **Figura** a seguir – o paciente está reto na mesa (coluna vertebral reta na imagem) e centralizado no campo (campos de tecido mole aproximadamente iguais em ambos os lados da coluna).



- Alinhado
- Centrado
- Inclui referências anatômicas
- Inclui toda a região de interesse L1-L4
- Sem movimento nem artefatos presentes

Posicionamento correto da coluna lombar



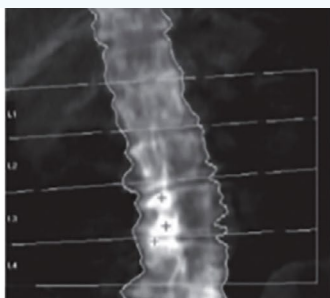
- Diáfise femoral alinhada
- Rotação femoral correta
- Inclusão satisfatória (referências anatômicas)
- Sem artefatos

Posicionamento correto do fêmur proximal

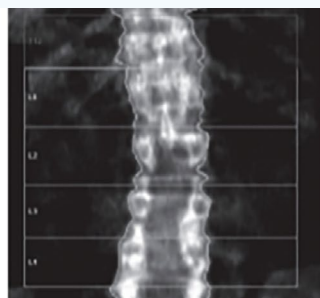
Artefatos em densitometria óssea

A varredura também deve se estender o suficiente para incluir a vértebra com o último par de costelas (que geralmente é T12) e ser baixa o suficiente para mostrar a borda pélvica (que geralmente é o nível do espaço intervertebral de L4-L5). Para o correto posicionamento do quadril, o paciente deve ter a diáfise reta na imagem e rotação interna do quadril correta (o que pode ser confirmado na imagem ao ver um pequeno trocânter diminuto).

Um aspecto prático que não pode ser esquecido é a ocorrência de artefatos durante a obtenção da imagem densitométrica. A imagem deve ser avaliada quanto a artefatos (por exemplo, cliques cirúrgicos, anéis de umbigo, sulfato de bário no trato intestinal, metal de zíper, moeda, clipe ou outro objeto metálico) ou alteração estrutural local (por exemplo, osteófitos, sindesmófitos, fraturas por compressão e calcificação aórtica).



Escoliose



Laminectomia



Esclerose óssea

Artefatos na densitometria

Quase todos os artefatos e mudanças estruturais locais elevarão de modo espúrio a DMO. Isso é especialmente verdadeiro para as alterações degenerativas da coluna, que

podem elevar o escore T da coluna em 2, 3 ou mais DP. Na coluna vertebral, a ausência de osso (laminectomia ou espinha bífida) ou rotação vertebral (escoliose idiopática)

reduzirá de modo artefactual a DMO. Todas as vértebras avaliáveis devem ser usadas, mas as que são afetadas pelas alterações estruturais locais devem ser excluídas da análise.

A maioria concorda que as decisões podem ser baseadas, no mínimo, em duas vértebras; o uso de uma única vértebra nunca é recomendável. O rádio 33% é o único sítio ósseo periférico que pode ser utilizado para fins diagnósticos, devendo ser feito quando a coluna lombar ou o fêmur proximal não puderem ser medidos ou interpretados nos pacientes com diagnóstico de hiperparatireoidismo, e nos obesos com peso acima do limite do equipamento de DXA empregado.

Considerações finais

Os médicos que cuidam de pacientes com osteoporose abrangem um amplo espectro de especialidades em medicina e cirurgia. Para todas é necessário promover a conscientização e a educação sobre a necessidade crítica de entender melhor essa tecnologia e suas indicações e vantagens, além de garantir aquisição, análise e interpretação de DXA de alta qualidade e otimizar o diagnóstico da osteoporose.

Referências bibliográficas

1. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plaper PG, Mendonça LMC, Albergaria B-H, et al. 2008 official positions of the Brazilian society for clinical densitometry—SBDens. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(1):107-12.
2. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. Sheffield: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2008.
3. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2008;43(6):1115-21.
4. Licata AA, Binkley N, Petak SM, Camacho PM. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the quality of DXA scans and reports. *Endocr Pract.* 2018;24(2):220-9.



8

RADIOLOGIA NA INVESTIGAÇÃO DA FRATURA

Diogo Guilherme Leão Edelmuth
Marcelo Bordalo Rodrigues

Indicação dos exames

Coluna

Todo paciente com osteoporose ou osteopenia e um quadro doloroso agudo ou subagudo na coluna, com ou sem história de trauma, deve realizar um exame de imagem para investigação de fratura. Considerando-se que uma parcela significativa das fraturas por insuficiência ocorre em pacientes com escore T entre -1 e -2,5, pode ser prudente estender essa indicação a pacientes com osteopenia e risco aumentado de fratura. Além disso, dada a alta prevalência de fraturas vertebrais assintomáticas, é recomendado rastreamento inicial por imagem de todo paciente com diagnóstico de osteoporose ou com alto risco de fratura.

O **Quadro** a seguir traz as indicações para o rastreamento de fraturas assintomáticas.

Indicações para rastreamento de fratura

- Mulheres acima de 70 anos e homens acima de 80 anos com escore T \leq 1,0
- Mulheres acima de 65 anos e homens acima de 70 anos com escore T \leq 1,5
- Mulheres na pós-menopausa e homens acima de 50 anos com fatores de risco específicos
 - Redução da estatura de 4 cm ou mais desde o pico de altura
 - Redução da estatura de 2 cm ou mais desde o início do acompanhamento clínico
 - Uso crônico de corticoide
 - Antecedente de fratura por trauma de baixa energia

Adaptado de Cosman F *et al.*, 2014.

De forma geral, a radiografia em duas projeções é suficiente para o rastreamento ou avaliação inicial do paciente com dor não radicular da coluna. No entanto, considerando-se sua reduzida acurácia, principalmente em quadros agudos, os casos de radiografia negativa e

suspeita clínica suficiente devem ser complementados com ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC). Casos de trauma são mais bem avaliados diretamente por TC.

A RM também é fundamental na avaliação do paciente com antecedente oncológico e suspeita de fratura patológica (principalmente por metástase ou mieloma múltiplo). Ela possibilita:



1. Selecionar com alta especificidade os pacientes que se beneficiarão de biópsia óssea
2. Contraindicar a avaliação invasiva na enorme maioria dos casos de fraturas benignas
3. Planejar os trajetos de biópsia visando à segurança e obtenção de material de qualidade para avaliação histológica e imuno-histoquímica



Embora os estudos de medicina nuclear, sobretudo tomografia por emissão de pósitrons (PET), sejam sensíveis à maioria das metástases ósseas, carecem de especificidade e frequentemente precisam ser correlacionados com RM para a confirmação dos achados.

Outros ossos

Diferentemente da coluna vertebral, em que são comuns as fraturas espontâneas e assintomáticas, as demais fraturas osteoporóticas normalmente ocorrem no contexto do trauma de baixa energia, com sintomatologia dolorosa. Dentre os locais mais comuns estão o colo do fêmur, o rádio distal, o úmero proximal e as asas sacrais. Esses pacientes deverão ser avaliados por radiografia, que em boa parte dos casos evidenciará descontinuidades corticais e/ou desalinhamentos. No entanto, fraturas incompletas ou sem desalinhamento podem não ser caracterizadas, devendo ser complementadas com estudo axial, preferencialmente RM.

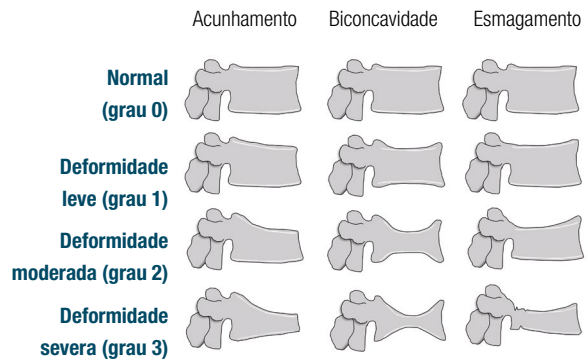
Principais modalidades de imagem na coluna

Radiografia

A radiografia é um método eficiente para a detecção de fraturas vertebrais, amplamente aceito como teste inicial. No entanto, mesmo fraturas detectáveis ao método são subdiagnosticadas por radiologistas e demais médicos em até 34% dos casos. Em parte, isso se deve ao uso inadequado de nomenclatura pouco clara, como “leve redução da altura”, “acunhamento”, “achatamento”. Recomenda-se que a palavra “fratura” seja usada sempre que isso for sugerido pela deformidade dos platôs vertebrais, pois isso tem implicações terapêuticas e prognósticas que devem ficar evidentes ao médico solicitante.

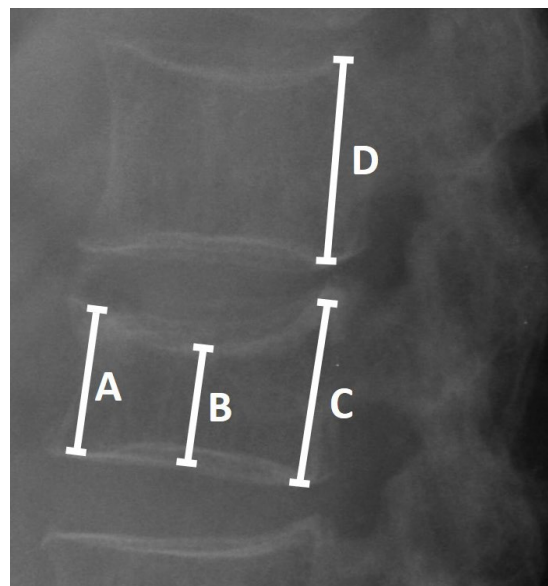
Classicamente as fraturas vertebrais são identificadas por técnicas semiquantitativas e quantitativas que se baseiam no colapso dos platôs vertebrais:

- A técnica semiquantitativa de Genant é a mais utilizada, classificando de forma visual os corpos vertebrais entre os graus 0 (normal), 1 (redução da altura somática em aproximadamente 20-25%), 2 (redução de 25-40%) e 3 (redução em mais de 40%).



Classificação radiográfica de Genant *et al.* para fraturas da coluna vertebral

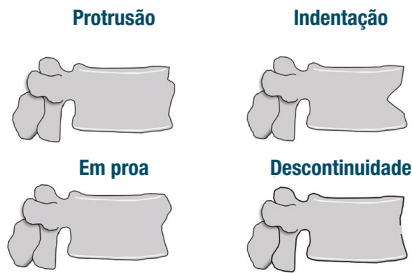
- Várias técnicas objetivas quantitativas também foram propostas para o diagnóstico e a graduação das fraturas, porém são menos práticas e mais suscetíveis a falsos positivos.



Demonstração de alguns métodos quantitativos para graduação do colapso dos corpos vertebrais. Compressão anterior: A/C. Compressão central: B/C. Compressão posterior: C/D

No entanto, ambas as técnicas por definição subdiagnosticam fraturas sem redução da altura vertebral (sobretudo as recentes). Há poucos estudos comparando a acurácia da radiografia com a da TC e RM, mas estes mostram que a sensibilidade da radiografia provavelmente esteja entre 50% e 70%.

Assim, são propostas avaliações morfológicas para identificação de fraturas não colabadas. Esses critérios são resumidos na **Figura** a seguir.

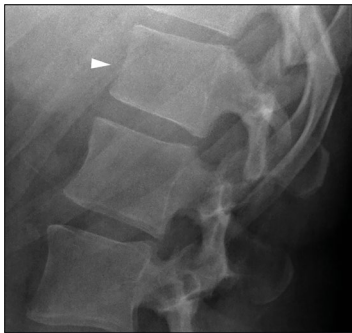


Crítérios de Yoshida para a identificação de fraturas vertebrais sem colapamento

Pitfalls

Deve-se atentar a armadilhas que simulam fraturas na radiografia lateral, ressaltando novamente a importância da análise visual/morfológica das vértebras:

1. **Acunhamento anterior:** no terço médio da coluna torácica e na transição toracolombar, é comum que alguns corpos vertebrais apresentem acunhamento anterior anatômico.



Acunhamento anterior habitual de um corpo vertebral na transição toracolombar. Tal achado também é comum na coluna torácica média

2. **Morfologia em “arco de cupido”:** na coluna lombar distal (L4 e L5), os platôs inferiores podem ter uma morfologia de arco (variação anatômica).



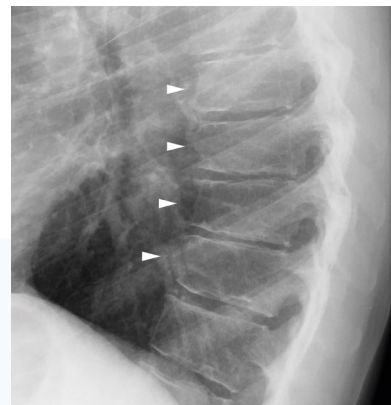
Radiografia em perfil sem fraturas demonstrando curvatura em aspecto de arco de cupido dos platôs inferiores de L4 e L5 (variação anatômica)

3. **Nódulos de Schmorl:** disrupções focais dos platôs vertebrais com herniação discal, embora em alguns casos também possam estar relacionados a insuficiência óssea.



Radiografia em perfil demonstrando impactação focal do platô vertebral inferior de L5 (nódulo de Schmorl)

4. **Scheuermann:** hipercifose idiopática no adolescente com irregularidade dos platôs vertebrais, nódulos de Schmorl e redução da altura vertebral.



Radiografia em perfil demonstrando redução da altura de alguns corpos vertebrais da coluna torácica, com irregularidades dos platôs vertebrais, compatíveis com sequela de doença de Scheuermann

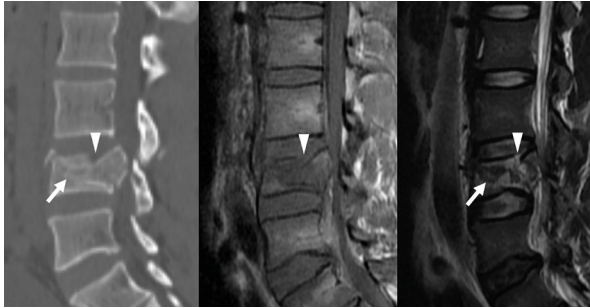
5. **Malformações congênitas.**

Tomografia computadorizada

Embora a TC tenha um papel fundamental na avaliação de fraturas traumáticas da coluna, a fisiopatologia da fratura osteoporótica (sem trauma ou com trauma de baixa energia) é distinta, envolvendo quase exclusivamente forças compressivas sobre os corpos vertebrais, de forma que as maiores vantagens da TC (como caracterização de cominuição, identificação de listeses/luxações e traços nos elementos posteriores) têm menor relevância.

Mesmo assim, podem-se considerar vantagens da TC:

- Estudos mostram maior sensibilidade para o diagnóstico de fratura em relação à radiografia, sobretudo quando aguda e sem colapso vertebral
- Em alguns casos, a TC pode caracterizar a fratura como recente, elucidando a dúvida clínica e possivelmente implicando as possibilidades terapêuticas
- Maior disponibilidade do que a RM



Reformatação sagital de TC (esquerda) e aquisições sagitais de RM com ponderação em T1 e T2 (meio e direita) demonstram características de fratura recente do corpo de L4: (1) descontinuidade cortical (cabeça de seta), (2) traço de fratura e osso impactado (seta) e (3) edema ósseo (visto apenas na RM)

Ressonância magnética

Benigno versus maligno

A RM é o exame de imagem de maior acurácia para a diferenciação entre as fraturas de insuficiência e as fraturas malignas. Diversos sinais são descritos para essa distinção, muitos com especificidade acima de 90% (Quadro a seguir). Embora nenhum deles isoladamente seja patognomônico, a avaliação global com associação de múltiplos achados normalmente permite um diagnóstico seguro da etiologia da fratura. Uma exceção a isso são alguns casos de mieloma múltiplo, em que não se identificam lesões claramente agressivas. A maior parte dos achados pode ser avaliada na sequência ponderada em T1, sem injeção de meio de contraste, tornando a RM um exame adequado para esse fim mesmo quando há contraindicações ao gadolínio, como por nefropatia.

Escores objetivos também foram descritos na literatura para a classificação de benignidade das fraturas vertebrais, como o META, com boa acurácia. Há, porém, evidências de que a sua aplicação seja menos efetiva por profissionais menos experientes.

Escore META para etiologia de fratura vertebral

Achado na ressonância

Escore

Sagital

Alteração de sinal difusa	6
Alteração de sinal arredondada	7
Alteração de sinal em faixa	-5
Sinal da fenda (líquido ou gás junto à fratura)	-3
Alteração de sinal nos pedículos	3
Protrusão arredondada do muro posterior	6
Protrusão angulada/aguda do muro posterior	-5

Axial

Assimetria da alteração de sinal	5
----------------------------------	---

≤ 4 sugere fratura de insuficiência; ≥ 5 sugere fratura patológica.



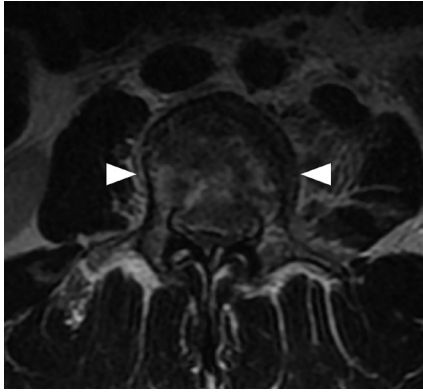
RM em sequência T1 sagital demonstra fraturas osteoporóticas dos corpos de L2, L3 e L4. Em L2 há completa preservação do padrão de gordura medular e, em L3 e L4, observa-se alteração de sinal em faixa, ambos sugestivos de fraturas benignas

Fatores sugestivos de etiologia da fratura vertebral

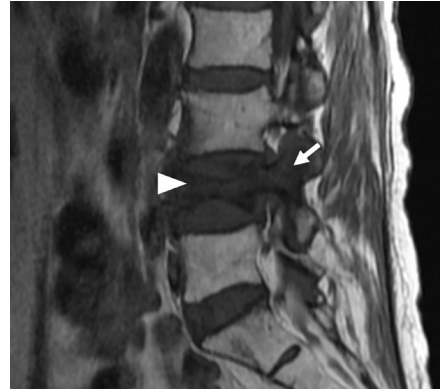
Fraturas de insuficiência

Fraturas patológicas

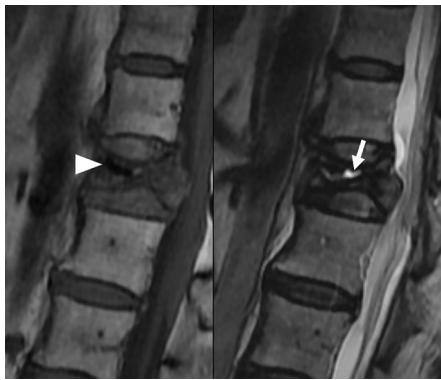
Preservação de focos de gordura medular	Baixo sinal difuso em T1
Não envolve elementos posteriores	Envolve elementos posteriores
Líquido ou gás na fratura	Componente de partes moles paravertebral
Linha de fratura bem definida	Lesão focal arredondada
Recuo angulado do muro posterior	Recuo arredondado do muro posterior



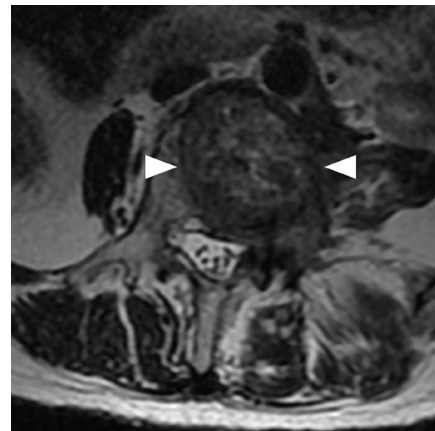
RM em sequência T2 axial com alteração de sinal difusa e simétrica do corpo vertebral, sem alterações focais sugestivas de tumor



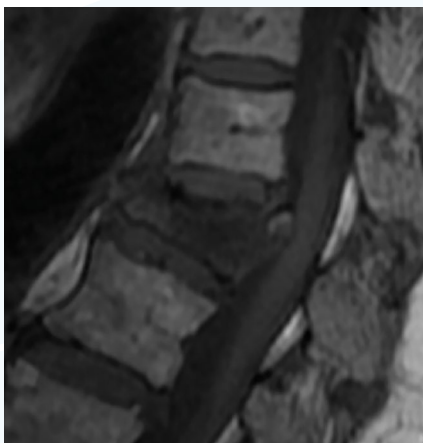
RM em sequência sagital T1 demonstra fratura patológica do corpo de L4. Há completa obliteração da gordura medular, acometimento dos elementos posteriores e pequenos componentes de partes moles invadindo os forames de conjugação adjacentes



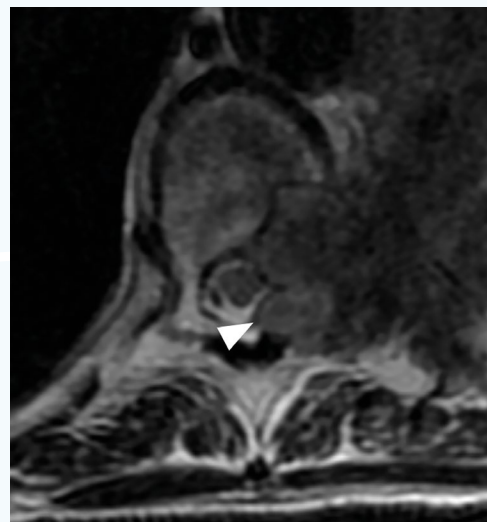
RM em sequências T1 (esquerda) e T2 (direita) demonstra o sinal da fenda (*cleft sign*), com focos de líquido (seta) e gás (cabeça de seta) no interior do corpo vertebral fraturado. Indicam processo de osteonecrose, comum às fraturas benignas



RM em sequência T2 axial demonstra alteração de sinal assimétrica no corpo vertebral, com conformação nodular e margens delimitadas, compatível com lesão neoplásica



RM em sequência T1 demonstra fratura aguda do corpo de L1. Fraturas agudas cursam com significativo edema e alteração de sinal ao longo do traço de fratura, podendo mimetizar processo neoplásico. A preservação de focos de gordura medular e caracterização do traço de fratura tranquilizam neste caso de fratura osteoporótica



RM em sequência T2 axial demonstra lesão neoplásica no corpo, pedículo e lâmina vertebral, com componente de partes moles invadindo a gordura epidural

Agudo/subagudo versus crônico

A RM pode ser útil, também, na diferenciação de fraturas agudas e crônicas. Enquanto algumas das características que sugerem fratura recente podem também ser caracterizadas pela TC, a RM é a única ferramenta consistente na demonstração de edema ósseo no corpo vertebral fraturado. Tal achado está tipicamente relacionado a fraturas agudas/subagudas, sendo inclusive usado como critério para seleção de pacientes que se beneficiam de tratamentos intervencionistas como vertebroplastia/cifoplastia. No entanto, o tempo de permanência do edema ósseo após uma fratura é variável, podendo durar vários meses.

Fraturas atípicas subtrocantericas do fêmur

Além das fraturas induzidas pela insuficiência óssea, o uso de bisfosfonatos está relacionado ao surgimento de fraturas atípicas por estresse nas regiões subtrocantericas dos fêmures (**Quadro e Figura** a seguir). Dessa forma, toda dor na coxa ou na virilha em paciente em uso dessas medicações deve ser investigada por radiografia bilateral das coxas. Em casos negativos e de alta suspeita clínica, deve-se considerar complementação com RM da coxa do lado da queixa.



TC em reformação coronal à esquerda demonstra espessamento cortical e reação periosteal focais com fratura incompleta na face lateral da cortical subtrocanterica. À direita, exame do mesmo paciente após alguns meses evidencia evolução para fratura completa com desvio, agora com aumento significativo da morbidade. Reparar o traço predominantemente transverso e o espessamento cortical adjacente à fratura

Critérios para o diagnóstico de fratura atípica subtrocanterica

A fratura deve estar na diáfise femoral, distal ao trocânter menor. Devem estar presentes ao menos 4 dos 5 critérios maiores a seguir. Os critérios menores não são necessários para o diagnóstico

Critérios maiores

- Estar relacionada à trauma de baixa energia, como queda da própria altura
- O traço se inicia no córtex lateral e tem trajeto substancialmente transversal, embora possa se tornar oblíquo medialmente
- Fraturas completas acometem ambos os córtex. Fraturas incompletas acometem apenas o córtex lateral
- Não cominutiva ou minimamente cominutiva
- Espessamento cortical focal na face lateral é junto ao local de fratura

Critérios menores

- Diáfise com espessamento cortical difuso
- Sintomas prodromicos unilaterais ou bilaterais de dor vaga na virilha ou coxa
- Acometimento bilateral
- Consolidação tardia

Adaptado de Shane E *et al.*, 2014.



Referências bibliográficas

1. Abdel-Wanis M, Solyman M, Hasan N. Sensitivity, specificity and accuracy of magnetic resonance imaging for differentiating vertebral compression fractures caused by malignancy, osteoporosis, and infections. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2011;19(2):145-50.
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
3. Delmas P, Langerijt van de L, Watts N, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of Vertebral Fractures Is a Worldwide Problem: The IMPACT Study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(4):557-63.
4. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging, Ward RJ, Roberts CC, Bencardino JT, Arnold E, Baccei SJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Osteoporosis and Bone Mineral Density. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):S189-S202.
5. Genant H, Wu C, Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-48.
6. Hedderich D, Maegerlein C, Baum T, Hapfelmeier A, Ryang Y-M, Zimmer C, et al. Differentiation of Acute/Subacute versus Old Vertebral Fractures in Multislice Detector Computed Tomography: Is Magnetic Resonance Imaging Always Needed? *World Neurosurg*. 2019;122:e676-e683.
7. Radominski S, Bernardo W, de Paula A, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes C, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57:S452-S466.
8. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler R, Brown T, Cheung A, et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1-23.



TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA OSTEOPOROSE

CÁLCIO E OUTROS MINERAIS

Sergio Setsuo Maeda
Fernanda Brunacci

Introdução

Os minerais são compostos inorgânicos envolvidos em diversas atividades e estruturas do organismo, não sendo produzidos endogenamente. São categorizados como macro ou microminerais, de acordo com as necessidades diárias. Os minerais cujas demandas são superiores a 1.000 mg/dia são classificados como macrominerais. O cálcio é o macromineral mais abundante do corpo humano, correspondendo de 1% a 2% do peso corporal; desse montante, 99% concentram-se nos ossos.

O cálcio está envolvido em distintos processos no organismo humano, sendo que os mais importantes estão listados a seguir:

Influência do cálcio em diferentes processos do corpo

- Contração muscular
- Secreção de hormônios
- Ativação de enzimas
- Condução de impulsos nervosos
- Manutenção de níveis pressóricos adequados
- Formação e manutenção da massa óssea

Destacam-se sua função no tecido ósseo, na formação da massa óssea na vida intrauterina, infância e adolescência e, posteriormente, sua preservação na vida adulta e senescência.

De modo mais discreto, o magnésio, outro macromineral, igualmente desempenha papel na saúde óssea. O magnésio é essencial para o funcionamento da paratireoide, glândula responsável pela secreção do paratormônio (PTH). Além disso, a hidrolase, enzima envolvida na ativação da vitamina D, é dependente de magnésio.

Para o tratamento, prevenção ou mesmo para a postergação do aparecimento da osteoporose, uma dieta com adequado consumo de cálcio desde a infância faz-se necessária. Ao longo da vida, ajustes na ingestão devem ser feitos, já que cada estágio fisiológico apresenta sua demanda.

Cálcio

Metabolismo do cálcio

Diversos alimentos de origem animal e vegetal são fontes de cálcio. A biodisponibilidade do mineral na dieta afeta diretamente o seu grau de absorção. Além disso, em estágios fisiológicos cujas demandas do nutriente estão aumentadas – como na gestação e na infância – a absorção sofre um impacto positivo. Por outro lado, dietas insuficientes em cálcio igualmente aumentam a taxa de absorção intestinal.

A absorção do cálcio depende de um pH ácido e ocorre por duas vias:

- Transcelular
- Paracelular

A transcelular é a predominante, ocorrendo no duodeno, além de ativa e saturável. Acontece em três etapas, a entrada do cálcio no enterócito, sua difusão pelo citoplasma e a posterior saída via membrana basolateral. Essa via é um processo dependente do hormônio calcitriol [1,25(OH)₂D], a forma ativa da vitamina D, cuja ligação com o receptor de vitamina D (VDR) modula a expressão da proteína calbindina e dos canais TRPV6 e TRPV5 – estruturas expressas tanto na borda em escova do enterócito (TRPV6) como nos rins (TPV5) e responsáveis pelo transporte de cálcio nestas células. A calbindina CB9k é responsável pela extração do cálcio do ápice da borda em escova do enterócito e sua difusão para o citoplasma. O hormônio estradiol também exerce um papel na absorção do mineral.

Já a via paracelular transcorre na metade inferior do intestino delgado e é passiva e não saturável.

A concentração de cálcio no plasma e a remodelação óssea são processos bem orquestrados pela ação dos hormônios PTH, calcitonina e pela vitamina D sobre os osteoblastos, osteoclastos e na reabsorção renal.

Demandas da dieta e interações nutricionais

A necessidade de cálcio varia de acordo com a fase da vida. O consumo adequado é fundamental para a mineralização e o desenvolvimento da massa óssea na infância, para a prevenção da osteoporose na vida adulta e, na velhice, indispensável no tratamento da doença.

A dieta da gestante e o peso ao nascer do recém-nascido estão relacionados com o volume de massa óssea na infância. A baixa ingestão de cálcio materna e o baixo peso ao nascer interferem negativamente na força e no volume de massa óssea.


As atuais recomendações de cálcio encontram-se descritas a seguir.

Referências de ingestão de cálcio, segundo o estágio de vida

Estágio da vida	AI	EAR	RDA	UL
Recém-nascidos e crianças				
0-6 meses	200 mg	--	--	1.000 mg
Diuréticos de alça	260 mg	--	--	1.500 mg
1-3 anos	--	500 mg	700 mg	2.500 mg
4-8 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
Mulheres				
9-13 anos	--	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
14-18 anos	--	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
19-30 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
31-50 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
51-70 anos	--	800 mg	1.200 mg	2.000 mg
> 70 anos	--	1.000 mg	1.200 mg	2.000 mg
Homens				
9-13 anos	--	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
14-18 anos	--	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
19-30 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
31-50 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
51-70 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.000 mg
> 70 anos	--	1.000 mg	1.200 mg	2.000 mg


Gestantes				
14-18 anos	--	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
19-30 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
31-50 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
Lactantes				
14-18 anos	--	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
19-30 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
31-50 anos	--	800 mg	1.000 mg	2.500 mg

AI: *adequate intake* – ingestão adequada; EAR: *estimated average requirement* – necessidade média estimada; RDA: *recommended dietary allowance* – ingestão dietética recomendada; UL: *tolerable upper intake level* – limite superior tolerável de ingestão.
Adaptado de Institute of Medicine, 2011.



A necessidade de cálcio varia de acordo com o estágio de vida. O consumo adequado é fundamental para a mineralização e o desenvolvimento da massa óssea na infância, para a prevenção da osteoporose na vida adulta e, na velhice, parte indispensável do tratamento da doença.

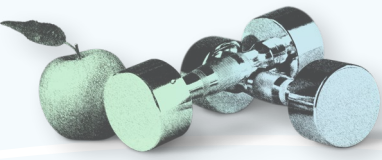
O consumo diário de até quatro xícaras de café coado, equivalente a 400 mg de cafeína, parece não alterar o metabolismo do cálcio ou a massa óssea tampouco aumentar o risco de fraturas ou quedas, sendo, até o momento, uma dose segura para adultos saudáveis. Mulheres após a menopausa parecem se beneficiar com consumo menor, de até três xícaras (300 mg de cafeína), já que quantidades superiores podem estar relacionadas com maior risco de fraturas.




Importante notar que dietas veganas ou dietas vegetarianas isentas de lácteos podem colocar seus adeptos em risco de inadequação de ingestão de cálcio. Há dados que mostram que tais modelos de alimentação parecem contribuir com a baixa densidade mineral óssea, aumentando as chances de fraturas ou colocando a saúde óssea em risco futuro. Adeptos desses modelos de alimentação devem ser muito bem orientados sobre a dieta e uma eventual necessidade de suplementação de cálcio.

A dieta do Mediterrâneo – rica em alimentos frescos e naturais – parece ser protetora contra a osteoporose e apresenta menor risco de fratura em mulheres de meia-idade e idosas, e menor risco

de fratura de quadril para mulheres e homens acima de 60 anos. Isso se deve, possivelmente, à presença de muitos alimentos fontes de cálcio, magnésio e antioxidantes. O consumo de frutas e vegetais, de um lado, e o baixo consumo de doces e industrializados, de outro, podem contribuir para maior conteúdo mineral ósseo em homens idosos. Para mulheres, além de frutas e vegetais, o aumento do consumo de lácteos é benéfico.



Interações nutricionais



Cerca de 30% do cálcio da dieta é biodisponível. O leite e seus derivados dispõem do cálcio mais bem absorvido, ao passo que produtos enriquecidos podem ter menores digestibilidade e biodisponibilidade. Vegetais de folhas verdes são ricos em cálcio, porém há de se atentar quanto ao teor total e ao que é efetivamente absorvido, já que a presença de fitatos e oxalatos pode dificultar a absorção.

Dietas ricas em cloreto de sódio podem ter um impacto negativo no metabolismo do cálcio. O excesso do sódio tanto prejudica a absorção do cálcio, pois ambos os minerais competem pelo mesmo sítio de absorção, como promove o aumento da excreção renal de cálcio. Calcula-se que a cada 2 g de sódio ingeridos haja um aumento na excreção renal de cálcio na ordem de 300 a 400 mg de cálcio. Tal fenômeno só ocorre em ingestão acima de 2,4 g de sódio no dia. No Brasil, a média de consumo de sódio é de 9,34 g/dia.

Além disso, é importante trazer a questão e destacar que muitos adeptos desses padrões alimentares costumam ter um estilo de vida saudável, o que inclui a prática de exercícios físicos, consumo moderado de álcool e baixa frequência de tabagismo.

Dietas cetogênicas – caracterizadas pelo baixo consumo de carboidrato – em estudos experimentais mostraram-se negativas à saúde óssea, comprometendo a arquitetura do osso trabecular e cortical. Tais efeitos são

difíceis de extrapolar para humanos, pois dietas cetogênicas contam com a presença de derivados de leite. A adesão por longos períodos pode limitar o acesso a algumas fontes de magnésio, como os grãos integrais.

Os prebióticos atuam de maneira positiva na absorção do cálcio, e tanto nas crianças em fase de crescimento como em mulheres menopausadas esse tipo de fibras tem efeito benéfico no *turnover* ósseo e poderia atuar na prevenção de perda óssea na menopausa.



Um ponto atual é que dietas veganas ou dietas vegetarianas isentas de lácteos podem colocar seus adeptos em risco de inadequação de ingestão de cálcio. Há dados que mostram que tais modelos de alimentação parecem contribuir com a baixa densidade mineral óssea, aumentando as chances de fraturas ou colocando a saúde óssea em risco futuro.

Panorama do consumo de cálcio

O cálcio é fundamental para a saúde, e sua baixa ingestão acarreta sérios comprometimentos em longo prazo; ainda assim, o cenário atual nos mostra que seu consumo vem caindo. Uma metanálise que examinou dados sobre ingestão em adultos de ambos os gêneros em 74 países teve como achados que apenas países nórdicos atingiam a recomendação. No Brasil, a média de consumo é de 505 mg. Outro estudo conduzido em população idosa verificou que a prevalência de inadequação na ingestão desse mineral chegou a 80%.

Acredita-se que até 65% da população mundial apresentam algum grau de intolerância a lactose, com menor prevalência na população de países nórdicos e maior em populações orientais e negros. Tais achados podem ser explicados, em parte, pelo polimorfismo do gene LCT -13910C>T, causador da hipolactasia e mais comum nas citadas populações.

Ressalta-se que os indivíduos com intolerância a lactose derivada desse polimorfismo não apresentam alteração na absorção do cálcio; todavia, não é raro que pessoas com a intolerância acabem diminuindo o consumo de lácteos porque o acesso a produtos sem lactose pode ser limitado ou pelo receio de possíveis sintomas característicos da intolerância.

A educação nutricional é importante para que o consumo de lácteos não seja retirado da alimentação sem necessidade. O aconselhamento dietético sobre o uso de produtos não lácteos fortificados, os produtos isentos de lactose e o consumo de outras fontes do mineral são ferramentas para que a ingestão do nutriente seja adequada para todos os públicos.

A educação nutricional é importante para que o consumo de lácteos não seja retirado da alimentação sem necessidade. O aconselhamento dietético sobre o uso de produtos não lácteos fortificados, os produtos isentos de lactose e o consumo de outras fontes do mineral são ferramentas para que a ingestão do nutriente seja adequada para todos os públicos.

A suplementação com sais de cálcio só deve ser considerada quando há impossibilidade de aporte dietético suficiente. Há vários sais disponíveis comercialmente, dentre os quais se destaca o carbonato, o mais amplamente usado, com menor custo e maior evidência científica, embora necessite de acidificação gástrica para melhor absorção. Em pacientes com acloridria, gastrectomia ou litíase renal, dá-se preferência para sais como o citrato de cálcio, que necessitam de maior número de comprimidos para fornecer a mesma quantidade de cálcio que o carbonato. De um modo geral, recomenda-se 1 a 2 comprimidos de citrato de cálcio na apresentação de 250 mg.

A **Tabela** a seguir mostra alguns dos sais disponíveis no mercado e a biodisponibilidade de cálcio.

Sais de cálcio disponíveis no mercado brasileiro

Sais	Cálcio elementar (%)
Carbonato de cálcio	40
Fosfato de cálcio	38
Citrato de cálcio	21
Lactato de cálcio	13
Gluconato de cálcio	9

Magnésio

O magnésio é um mineral com amplos papéis para o funcionamento do organismo; entre 50% e 60% encontram-se nos ossos. É um mineral encontrado em diversos alimentos, identificado em cereais integrais, vegetais folhosos, algumas oleaginosas e tubérculos. A recomendação para mulheres e homens acima de 51 anos é de 320 e 420 mg, respectivamente.

Cerca de 30% a 50% do magnésio consumido é absorvido. A absorção se dá por transporte ativo – na ocasião de baixa ingestão – ou passivo, quando a ingestão é

adequada. A presença de fitatos e oxalatos são fatores de inibição do processo absorptivo.

Do ponto de vista ósseo, o nutriente está relacionado com a sua densidade mineral e com o seu metabolismo. Em estudos experimentais, sua depleção causou alterações na atividade de osteoblastos e osteoclastos, osteopenia e fragilidade óssea. Estudo que acompanhou mulheres menopausadas por 7 anos associou a ingestão deficiente do mineral às perdas ósseas e à diminuição da densidade óssea, contudo isso não se traduziu em maior risco de fratura de quadril. A suplementação durante curto prazo em mulheres menopausadas parece suprimir o *turnover* ósseo.

Considerações finais

A osteoporose é uma doença que pode ser prevenida quando se adotam precocemente hábitos saudáveis, como a prática de exercícios físicos, dieta com adequado aporte de cálcio e proteínas, ingestão moderada de bebida alcoólica e cessação de tabagismo. A escolha de um estilo de vida pode influenciar entre 20% e 40% o pico da massa óssea do adulto.

Referências bibliográficas

1. Balk EM, Adam GP, Langberg VN, Earley A, Clark P, Ebeling PR, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review [published correction appears in Osteoporos Int. 2018 Feb 26;]. Osteoporos Int. 2017;28(12):3315-24.
2. Buzinaro EF, Almeida RNA, Mazeto GMFS. Biodisponibilidade do cálcio dietético. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(5):852-61.
3. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies; 2011.
4. IOM (Institute of Medicine) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academies Press; 1997.
5. Pereira GAP, Genaro PS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Cálcio dietético: estratégias para otimizar o consumo. Rev Bras Reumatol. 2009;49(2):164-80.
6. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Nutr J. 2009;8:6.
7. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and Hormonal Effects of Magnesium Deficiency. J Am Coll Nutr. 2009;28(2):131-41.
8. Veronese N, Reginster J-Y. The effects of calorie restriction, intermittent fasting and vegetarian diets on bone health. Aging Clin Exp Res. 2019;31(6):753-8.

10

VITAMINAS D e K

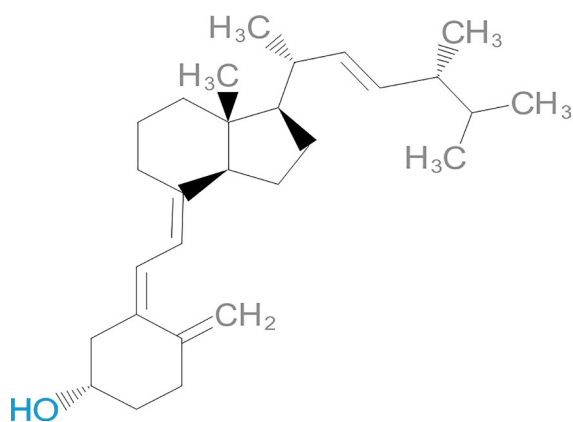
Marilia B. R. Camargo
Marise Lazaretti Castro

Vitamina D

Estrutura química, fontes alimentares e síntese endógena

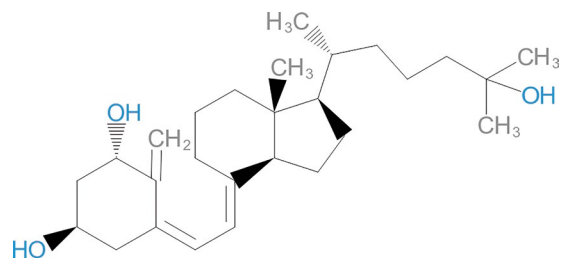
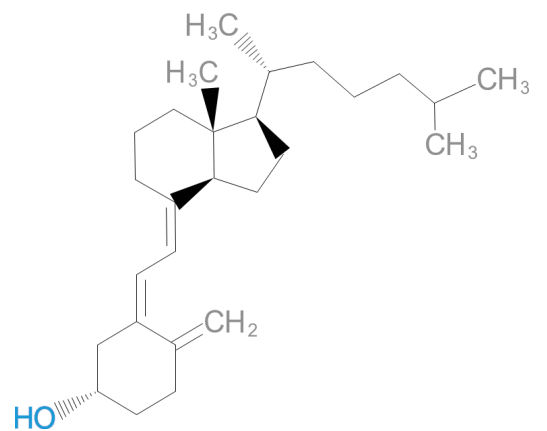
A vitamina D (VD) abrange um grupo de secosteroides lipossolúveis, que podem ser obtidos por meio de fontes alimentares ou da síntese cutânea a partir de 7-deidrocolesterol (7-DHC), sob a ação da radiação solar ultravioleta. As **Figuras** abaixo mostram a estrutura química da VD.

Vitamina D2 ou ergocalciferol
(fórmula molecular = $C_{28}H_{44}O$)



Calcitriol (fórmula molecular = $C_{27}H_{44}O_3$)

Vitamina D3 ou colecalciferol
(fórmula molecular = $C_{27}H_{44}O$)



A síntese cutânea representa a principal fonte da VD para a maioria dos indivíduos. Na dieta, pode ser encontrada sob as formas de ergocalciferol (vitamina D2) ou de colecalciferol (vitamina D3). A **Tabela** a seguir mostra algumas fontes alimentares da VD.

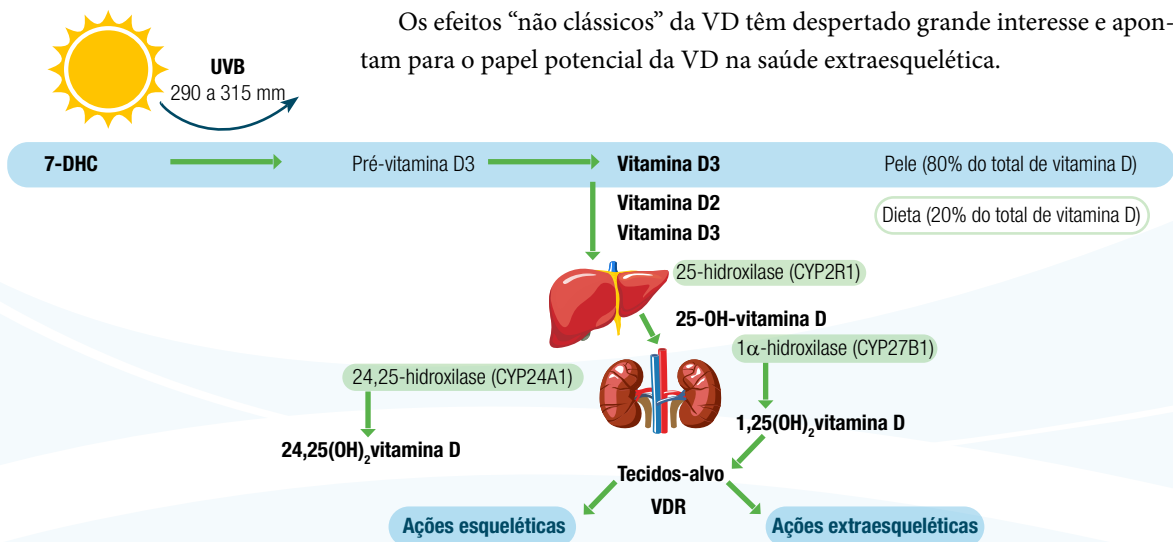
Alimentos	Porção	Fontes alimentares da vitamina D	
		Vitamina D	Conteúdo por porção (UI)D
Salmão selvagem	100 g	D3	~ 600-1.000
Salmão de criação	100 g	D3	~ 100-250
Sardinha em conserva	100 g	D3	~ 300
Cavala em conserva	100 g	D3	~ 250
Atum em conserva	100 g	D3	~ 230
Óleo de fígado de bacalhau	5 mL	D3	~ 400-1.000
Gema de ovo	1 unidade	D3	~ 20
Cogumelos frescos	100 g	D2	~ 100
Cogumelos secos ao sol	100 g	D2	~ 1.600

Simplificadamente, a **Figura** a seguir ilustra a produção endógena e o metabolismo da VD. A forma biologicamente ativa da VD, 1,25(OH)₂D ou calcitriol, entra nas células-alvo e interage com o receptor de vitamina D (VDR). O complexo 1,25(OH)₂D-VDR combina-se com o receptor do ácido

retinoico, que, por sua vez, interage com os elementos responsivos à VD no DNA dessas células, regulando a transcrição de diversos genes e desencadeando as ações biológicas da VD.

Os principais órgãos-alvo para 1,25(OH)₂D são: intestino, osso, paratireoide e rim.

A VD é crítica para a saúde óssea, pois facilita a absorção intestinal de cálcio, modula a secreção de paratormônio (PTH), estimula a mineralização óssea e atua na remodelação óssea.



Síntese, metabolismo e funções biológicas da vitamina D

Adaptada de Fraser WD; Milan AN, 2013.

Ações esqueléticas

Osso

- Homeostase do cálcio
- Metabolismo ósseo
- Mineralização óssea

Musculatura esquelética

- Função neuromuscular
- Associação de *status* inadequado de vitamina D e redução de força muscular apendicular e do desempenho físico
- Associação entre suplementação de vitamina D e redução de quedas e melhora da força muscular, principalmente em idosos (> 65 anos) e indivíduos institucionalizados

Ações extraesqueléticas

Pele

- Regulação da proliferação e diferenciação de queratinócitos

Sistema imune

- Regulação da resposta da imunidade inata
- Melhora da imunidade antimicrobiana
- Regulação da resposta da imunidade adquirida
- Inibição da ativação e da proliferação de linfócitos T
- Atividade anti-inflamatória

Câncer

- Inibição da proliferação de células cancerígenas
- Inibição da angiogênese
- Indução da apoptose
- Redução da inflamação, invasão e metástase
- Associação de *status* inadequado de vitamina D e aumento do risco de câncer (colorretal, principalmente)

Sistema cardiovascular

- Efeitos benéficos em: endotélio, musculatura lisa da parede vascular e músculo cardíaco
- Associação de *status* inadequado de vitamina D e hipertensão arterial sistêmica

Outras

- A suplementação de vitamina D pode beneficiar a função de célula β em diabéticos tipo 1

Necessidades diárias e *status* da vitamina D

Existe o consenso de que a concentração sérica de 25(OH)D é o melhor indicador para a avaliação do *status* de VD e reflete a ingestão alimentar somada à produção endógena de VD. A **Tabela** abaixo discrimina as recomendações diárias de ingestão (RDA) de VD para a população geral e apresenta as recomendações diárias de VD para a população considerada de risco para a deficiência de VD. No grupo de indivíduos suscetíveis à deficiência de VD, cuja avaliação da concentração sérica de 25(OH)D está recomendada, incluímos idosos, negros, obesos, gestantes, indivíduos institucionalizados ou com limitada exposição solar, usuários de filtro solar, usuários crônicos de medicamentos que interfiram na metabolização hepática ou na absorção da VD (anticonvulsivantes, antirretrovirais, cetoconazol, isoniazida, orlistate e colestiramina).

Recomendações diárias de vitamina D para a população geral e para a população de risco para deficiência de vitamina D

Algumas condições clínicas estão associadas à deficiência de VD, como osteoporose, hiperparatireoidismo primário e secundário, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, tuberculose, câncer, diabetes *mellitus* tipo 1, doença renal crônica, doenças disabsortivas intestinais, entre outras.



Grupos etários	População geral (UI)	População de risco (UI)
0-12 meses	400	400-1.000
1-8 anos	400	600-1.000
9-18 anos	600	600-1.000
19-70 anos	600	1.500-2.000
> 70 anos	800	1.500-2.000
Gestante 14-18 anos	600	600-1.000
Gestante > 18 anos	600	1.500-2.000
Lactante 14-18 anos	600	600-1.000
Lactante > 18 anos	600	1.500-2.000

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) recomendaram valores de referência para a concentração sérica de 25(OH)D.

- **Deficiência:** < 20 ng/mL
- **Adequado para a população geral < 65 anos:** 20-60 ng/mL
- **Ideal para população de risco:** 30 a 60 ng/mL
- **Risco de intoxicação:** > 100 ng/mL

Para a população de risco, valores de 25(OH)D < 30 ng/mL apresentam impacto negativo potencial para a saúde. Portanto, concentrações acima de 30 ng/mL são recomendadas para idosos, “caidores crônicos”, gestantes, indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica, usuários de medicamentos que interfiram no metabolismo da VD e em diversas condições clínicas, como osteoporose, osteomalácia, hiperparatireoidismo secundário, diabetes *mellitus* tipo 1, câncer, doença renal crônica e má absorção intestinal.

Vitamina D e saúde óssea

Em adultos, a deficiência grave (25(OH)D < 12 ng/mL) pode levar à osteomalácia, doença causada por deficiente mineralização da matriz osteoide, dor óssea, fraqueza muscular, deformidades, pseudofraturas e fraturas. Entretanto, concentrações não tão baixas já podem levar ao hiperparatireoidismo secundário e, conseqüentemente, ao aumento da reabsorção óssea, favorecendo perda de massa óssea, piora da qualidade óssea e aumento do risco de fraturas por fragilidade.

Apesar de alguma controvérsia a respeito, diretrizes e posicionamentos internacionais recomendam a suplementação de 800-2.000 UI de VD para indivíduos > 65 anos ou com osteoporose, objetivando a prevenção de quedas e fraturas. Em 2012, Bischoff-Ferrari *et al.* publicaram uma metanálise que incluiu 31.022 participantes > 65 anos e observaram que a ingestão diária de VD > 800 UI levou a redução de 30% e 14% no risco de fraturas de quadril e de outras fraturas não vertebrais, respectivamente. De fato, a combinação da suplementação de cálcio e VD parece ter o grau de evidência mais forte, apontando para uma redução de 33% no risco de fraturas de quadril em idosos institucionalizados.

Além disso, o *status* adequado de VD melhora a resposta ao tratamento com bisfosfonatos e reduz o risco de hipocalcemia, especialmente com o uso de antirreabsortivos potentes, como ácido zoledrônico ou denosumabe. Em função disso, recomenda-se a correção da deficiência de VD antes da instituição de terapia farmacológica para a osteoporose.

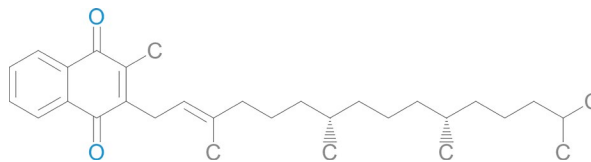
Quando as concentrações sanguíneas de 25(OH)D estão abaixo de 20 ng/mL, recomenda-se uma dose de ataque com colecalciferol 50.000 UI/semana ou 7.000 UI/dia por 6 a 8 semanas, seguida pela administração de dose de manutenção de 7.000-14.000 UI/semana ou 1.000-2.000 UI/dia, visando à correção rápida e posterior manutenção das concentrações de 25(OH)D > 30 ng/mL. Indivíduos obesos ou disabsortivos (incluindo pós-bariátricos) podem necessitar de doses duas a cinco vezes maiores, que devem ser tituladas de acordo com as concentrações sanguíneas almejadas. A suplementação de VD representa, portanto, uma medida preventiva, bem como de tratamento coadjuvante às demais terapias para osteoporose.

Vitamina K

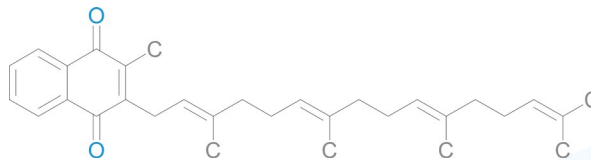
Estrutura química, fontes alimentares e funções biológicas

A vitamina K (VK) constitui uma família de compostos lipossolúveis que apresentam uma estrutura química comum, a 2-metil-1,4-naftoquinona ou menadiolona (Figuras a seguir).

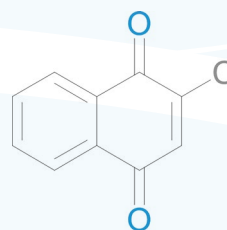
Vitamina K1 ou filoquinona (fórmula molecular = C₃₁H₄₆O₂)



Menaquinona 4 ou menatetrenona (fórmula molecular = C₃₁H₄₀O₂)



Vitamina K3 ou menadiona (fórmula molecular = C₁₁H₈O₂)



Os compostos desse grupo diferenciam-se entre si na cadeia lateral do carbono, na posição 3. Há dois tipos naturais de VK: vitamina K1 ou filoquinona e vitamina K2 ou menaquinonas. A filoquinona é sintetizada por plantas e cianobactérias. As menaquinonas formam uma família de vitaminas designadas por MK-*n*, onde *n* representa o número de resíduos isoprenoides presentes na cadeia lateral. Com exceção da MK-4, as menaquinonas são sintetizadas por bactérias anaeróbias presentes na flora intestinal ou por bactérias presentes em alimentos fermentados, como queijos (Gouda, Roquefort) e “*natto*” (alimento tradicional japonês feito com soja fermentada). A MK-4 é sintetizada a partir da filoquinona, sendo a forma predominante de VK no corpo humano. Ocorre, primeiramente, a conversão da filoquinona em menadiona em alguns tecidos específicos (pâncreas, testículos e parede vascular). Por sua vez, a menadiona (vitamina K3), forma sintética e hidrossolúvel de VK, é convertida em MK-4 no fígado. Na dieta ocidental, a principal fonte de VK é a filoquinona, sendo encontrada, predominantemente, em hortaliças, vegetais folhosos e óleos vegetais.

Faixas de concentração de vitamina K1 em alguns alimentos

Alimentos

Vitamina K1 (µg/100 g)

Hortaliças e vegetais folhosos crus

- | | |
|--------------------|-----------|
| • Espinafre | • 375-483 |
| • Couve | • 280-440 |
| • Repolho | • 76-328 |
| • Brócolis | • 102-279 |
| • Acelga | • 152-231 |
| • Alface americana | • 24-113 |
| • Couve-flor | • 15-37 |

Óleos e gorduras

- | | |
|----------------------|-----------|
| • Óleo de soja | • 183-193 |
| • Óleo de canola | • 127 |
| • Óleo vegetal misto | • 114 |
| • Óleo de algodão | • 60 |
| • Óleo de oliva | • 55-62 |
| • Óleo de milho | • 54 |
| • Margarina | • 42-93 |

A VK é um cofator essencial para a enzima gama-glutamylcarboxilase que catalisa a carboxilação de resíduos de ácido glutâmico (Glu), presentes em diversas proteínas dependentes de VK (VKDPs), transformando-os em ácido gamacarboxiglutâmico (Gla), etapa fundamental para que as VKDPs se tornem biologicamente ativas. Essas proteínas estão envolvidas na coagulação sanguínea, no metabolismo ósseo e na prevenção da calcificação vascular. A Tabela a seguir resume as funções biológicas das principais formas de VK.

Vitamina K: tipos, funções biológicas e estoque

Tipos de vitamina K

Funções no corpo humano e evidências obtidas em estudos com modelos animais

Locais de estoque no corpo humano

Naturais

- Vitamina K1 ou filoquinona

- Participa da coagulação sanguínea como cofator para a carboxilação dos resíduos Glu das VKDPs, tornando-as biologicamente ativas (proteínas Gla)
- Proteínas Gla: fatores de coagulação II, VII, IX e X

- Fígado (principal)
- Pâncreas
- Coração

- Vitamina K2, menaquinona-4 (MK-4)

- Carboxilação da osteocalcina, capacitando-a para a ligação aos íons de cálcio e aos cristais de hidroxiapatita; contribui, portanto, para a mineralização óssea
- Carboxilação da MGP, envolvida na prevenção da calcificação de tecidos moles, na inibição da angiogênese e no metabolismo ósseo
- Aumenta a atividade da fosfatase alcalina
- Estimula a osteoblastogênese e a diferenciação osteoblástica, contribuindo para a formação óssea
- Inibe a osteoclastogênese e induz a apoptose de osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea
- Inibe a expressão de RANK-L na superfície de osteoblastos e osteoclastos

- Cérebro
- Pâncreas
- Pulmão
- Órgãos genitais

- Vitamina K2, menaquinona-7 (MK-7)

- Suprime a diferenciação de osteoblastos
- Estimula a síntese de osteocalcina e de osteoprotegerina em osteoblastos
- Inibe a expressão de RANK-L na superfície de osteoblastos e osteoclastos
- Em comparação com MK-4, apresenta uma cadeia lateral mais longa e meia-vida mais prolongada

Sintética

- Vitamina K3 ou menadiona

- Tem sido estudada como terapia potencial para o câncer de próstata e câncer hepatobiliar
- Pode ser tóxica (anemia hemolítica)
- Foi banida pelo Food and Drug Administration, nos Estados Unidos

MGP: proteína Gla da matriz; proteínas Gla: proteínas com resíduo de ácido gamacarboxiglutâmico; RANK-L: ligante do receptor ativador nuclear kappa B; resíduo Glu: resíduo de ácido glutâmico; VKDPs: proteínas dependentes de vitamina K.

Necessidades diárias e *status* de vitamina K

A deficiência de VK caracteriza-se clinicamente por sangramentos espontâneos, ocorrendo prolongamento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de trombo-plastina parcial ativado (TTPa).



A deficiência de VK é rara. Ocorre, geralmente, devido a: uso de medicamentos (anticoagulantes antagonistas de VK, antibióticos e anticonvulsivantes); doenças hepáticas e pancreáticas; etilismo e síndromes disabsortivas intestinais.

Estudos sugerem que, para adultos saudáveis desenvolverem deficiência sintomática de VK, há a necessidade de ingestão de filoquinona < 10 µg/dia por 2 a 3 semanas.

Por causa de seu rápido *turnover*, a concentração plasmática de filoquinona reflete apenas seu consumo recente, nas últimas 24 horas. Dessa forma, essa concentração não deve ser utilizada como um marcador do *status* nutricional. Até o momento, não existem parâmetros para definir o *status* de VK adequado. Tradicionalmente, os testes de coagulação TP e TTPa são utilizados para a avaliação do *status* de VK; contudo, são testes com baixa sensibilidade para a detecção de deficiências subclínicas. Com a descoberta de novas funções biológicas para a VK, novos e potenciais indicadores de seu *status* foram identificados e estudados: concentração urinária de resíduos de Gla, a proteína induzida pela deficiência ou antagonismo de VK (*protein induced by vitamin k absence or antagonism* – PI-VKA) e concentração plasmática de formas descarboxiladas de VKDPs (osteocalcina descarboxilada, por exemplo). A restrição alimentar de VK pode levar a redução na excreção urinária de Gla e elevação na concentração plasmática de formas descarboxiladas de VKDPs, não se observando, entretanto, a elevação do TP.

Não há, até o momento, a definição da ingestão recomendada diária (RDA) para a VK. Há apenas a indicação da ingestão adequada (IA), ou seja, o nível médio da ingestão de filoquinona por indivíduos saudáveis.

De acordo com o estudo NHANES III (1988-1994), os valores de ingestão alimentar de filoquinona variam de 79-88 µg/dia e de 89-117 µg/dia para mulheres e homens adultos saudáveis, respectivamente. Dessa forma, o Institute of Medicine estabeleceu os valores de 90 µg/dia e 120 µg/dia como adequados para a nutrição de mulheres e homens adultos, respectivamente. O estudo BRAZOS avaliou a ingestão proteica e de micronutrientes em 2.344 homens e mulheres maiores de 40 anos, provenientes de todo o território brasileiro, encontrando um consumo médio de VK próximo a 40 µg/dia. Em 1993, o Comitê Europeu de Segurança Alimentar estabeleceu como adequada a ingestão alimentar de filoquinona em 1 µg/kg/dia para todas as idades e ambos os sexos. Para a fixação deste valor, o Comitê Europeu baseou-se em um estudo de Suttie *et al.* (1988), que avaliou o efeito da restrição dietética de filoquinona em 10 homens, verificando também o efeito da suplementação de 50 µg/dia e de 500 µg/dia nesse mesmo grupo. A restrição de VK resultou na redução da concentração plasmática de protrombina descarboxilada, bem como na redução da excreção urinária de Gla. A suplementação

de 50 µg ou 500 µg restaurou esses índices para valores próximos ao normal. Em 2017, o Comitê Europeu reafirmou a indicação da IA como 1 µg/kg/dia.

Vitamina K e saúde óssea

Em modelos animais, a VK estimula a osteoblastogênese e a mineralização óssea e inibe a osteoclastogênese e a calcificação de tecidos moles (segunda Tabela da pág. 75). Em uma metanálise de estudos observacionais prospectivos, Hao *et al.* avaliaram a associação entre a ingestão alimentar de filoquinona e a redução do risco de fraturas ósseas em 80.982 indivíduos de ambos os sexos, com idades > 30 anos. Observaram que, com o aumento de 50 µg no consumo diário de filoquinona, houve a redução de 3% na ocorrência de fraturas. Em outra metanálise de estudos randomizados controlados, Mott *et al.* avaliaram o efeito da suplementação oral de VK na ocorrência de fraturas ósseas e no aumento da densidade mineral óssea (DMO) em 11.112 adultos, principalmente mulheres na pós-menopausa e osteoporóticos. Dentre os estudos incluídos nessa metanálise e que avaliaram fraturas, a suplementação oral de VK ocorreu tanto com filoquinona, 200 µg/dia a 10 mg/dia, quanto com

menaquinonas (MK-4, 45 mg/dia, e MK-7, 360 µg/dia). Em mulheres na pós-menopausa ou osteoporóticas, observou-se uma menor ocorrência de fraturas clínicas no grupo com suplementação de VK (2,24% versus 3,06%; odds ratio [OR] 0,72). Os autores não encontraram diferença estatística com relação à ocorrência de fraturas vertebrais no grupo tratado com VK (10,55% versus 10,82%; OR 0,96). Dentre os estudos incluídos nessa metanálise e que avaliaram DMO, a suplementação oral de VK ocorreu tanto com filoquinona, 100 µg/dia a 5 mg/dia, quanto com menaquinonas, 180 µg/dia a 45 mg/dia. Em mulheres na pós-menopausa ou osteoporóticas, os autores observaram a elevação na DMO abaixo de 1% e de 2% no grupo tratado por 1 e 2 anos, respectivamente. Deve-se mencionar que os pacientes incluídos nessa metanálise podiam estar em uso concomitante de: bisfosfonatos, suplementação oral de cálcio e VD. Os pacientes não foram avaliados quanto ao status de VD, e poucos estudos avaliaram o status de VK em seus participantes. Ademais, grande parte dos estudos apresentou falhas metodológicas e abordou populações asiáticas (japoneses em sua maioria) e mulheres na pós-menopausa.

Pelo exposto, a VK parece desempenhar um efeito positivo sobre o metabolismo ósseo. Entretanto, a suplementação de VK apresenta ainda relevância clínica incerta e não é globalmente aceita. Somente o Japão recomenda a suplementação oral de MK-4 na dose de 45 mg/dia como terapêutica para a osteoporose, caso o paciente não atinja uma ingestão de 250-300 µg diária de VK.

Metanálises robustas demonstram que a suplementação de VD, especialmente quando associada a cálcio, reduz risco de fraturas de quadril e de fraturas não vertebrais. Estudos para avaliar os efeitos da suplementação com VK sobre risco de fraturas apresentam ainda baixa qualidade e vieses metodológicos, portanto não há evidências que justifiquem sua suplementação rotineira para a prevenção ou tratamento da osteoporose, a não ser nos casos de deficiência comprovada.

Metanálises robustas demonstram que a suplementação de VD, especialmente quando associada a cálcio, reduz risco de fraturas de quadril e de fraturas não vertebrais. Estudos para avaliar os efeitos da suplementação com VK sobre risco de fraturas apresentam ainda baixa qualidade e vieses metodológicos, portanto não há evidências que justifiquem sua suplementação rotineira para a prevenção ou tratamento da osteoporose, a não ser nos casos de deficiência comprovada.

Referências bibliográficas

1. Abkari S, Rasoili-Ghahroudi AA. Vitamin K and bone metabolism: a review of the latest evidence in preclinical studies. *Biomed Res Int. Biomed Res Int.* 2018;2018:4629383.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A Pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40-9.
3. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019; 40(4):1109-51.
4. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl1):1-44.
5. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-622.
6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, Turck D, Bresson J-L, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, et al. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J.* 2017;15(5):e04780.
7. Fraser WD, Milan AN. Vitamin D assays: past and present debates, difficulties and developments. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):118-27.
8. Hao G, Zhang B, Gu M, Chen C, Zhang Q, Zhang G, Cao X. Vitamin K intake and the risk of fractures: a meta-analysis. *Medicine.* 2017;96:17.
9. Harshman SG, Finnan EG, Barger KJ, Bailey RL, Haytowitz DB, Gilhooly CH, Booth SL. Vegetables and mixed dishes are top contributors to phyloquinone intake in US adults: data from the 2011-2012 NHANES. *J Nutr.* 2017;147(7):1308-13.
10. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):411-33.

11. Moreira CA, Ferreira CES, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxivitamina D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2020;64(4):462-78.
12. Mott A, Bradley T, Wright K, Cockayne ES, Shearer MJ, Adamson J, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2019;30:1543-59.
13. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J.* 2009;8:6.
14. Rodríguez-Oliveros Rodríguez C, Díaz Curiel M. Vitamin K and bone health: a review on the effects of vitamin K deficiency and supplementation and the effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on different bone parameters. *J Osteoporos.* 2019;2019:2069176.
15. Suttie JW, Mummah-Schendel LL, Shah DV, Lyle BJ, Greger JL. Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(3):475-80.



11

EXERCÍCIOS FÍSICOS E REABILITAÇÃO PÓS-FRATURA

*Pérola Grinberg Plapler
Flávia Kuhn*



Introdução

O Brasil está em franco processo de envelhecimento, tendo já atravessado as etapas iniciais do processo de transição epidemiológica. Com o envelhecimento populacional, espera-se um aumento na prevalência de osteoporose e fraturas relacionadas.


A osteoporose é entendida como uma síndrome, e a fratura e a fragilidade são consideradas causas importantes de incapacidade. A fratura de quadril é um evento capaz de provocar uma mudança de vida, estando associada a hospitalização prolongada, incapacidade e mortalidade.

Reabilitar o indivíduo com osteoporose deve, portanto, abranger não somente a estabilização da fratura, mas também o tratamento de dor e contraturas, a avaliação da capacidade funcional, a mobilização precoce e a prescrição de exercícios. Essa abordagem integral visa à melhora da qualidade óssea, prevenção de quedas e melhor qualidade de vida para o paciente.

A seguir, serão abordadas as principais etapas da reabilitação após uma fratura por osteoporose e a prescrição de exercícios físicos.

Fase aguda

Após a estabilização de uma fratura, ainda na fase aguda, deve ser iniciada a reabilitação.



É desejável ter uma equipe capacitada para a avaliação da funcionalidade e das incapacidades, bem como para a criação de um plano de reabilitação completo, que inclua um médico fisiatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, nutricionista, enfermeiro e muitas vezes também psicólogo e assistente social.

Em uma fase posterior, atividades físicas mais lúdicas, feitas com educadores físicos, podem significar adesão prolongada aos exercícios. Na fase aguda, um controle álgico adequado se faz necessário para facilitar a mobilização o mais rápido possível e com toda a segurança.

Medicamentos

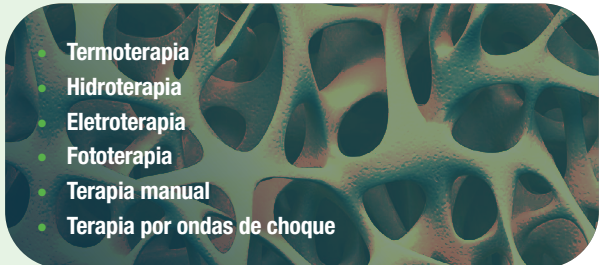
No caso de dor, podem ser iniciados analgésicos simples como a dipirona ou o paracetamol e anti-inflamatórios, caso não haja contraindicação.

A persistência de dor não é incomum nos casos de fratura, logo pode ser necessário ampliar a escala analgésica com o uso de opioides. É importante ressaltar que os opioides, dentre outros efeitos colaterais, podem causar sonolência e interferir indiretamente em um risco aumentado de quedas e, por consequência, novas fraturas. Devemos analisar muito bem o perfil de cada paciente, evitando colocá-lo em risco.

Meios físicos

Na área da reabilitação, utilizamos diversos meios e agentes físicos no manejo da dor e inflamação. É necessário avaliar cuidadosamente as indicações e possíveis contraindicações para cada caso.

O médico fisiatra pode prescrever e orientar:

- 
- Termoterapia
 - Hidroterapia
 - Eletroterapia
 - Fototerapia
 - Terapia manual
 - Terapia por ondas de choque

É importante salientar que a colocação de implantes metálicos ou próteses contraindica o uso de calor profundo como ondas curtas e micro-ondas de forma absoluta, e o uso do ultrassom (risco relativo) também deve ser avaliado de forma individual. A terapia por ondas de

choque pode ser utilizada com restrições, quando sobre metais ou próteses.

Liberação miofascial

O mecanismo de trauma e o imobilismo podem levar à dor de caráter nociceptivo e à dor referida, distante do local fraturado. Geralmente essas queixas são secundárias à síndrome dolorosa miofascial, na qual, devido a um desequilíbrio biomecânico, são formados “nódulos” musculares também chamados de ponto-gatilho. Esses pontos de maior tensão muscular têm o potencial de reduzir a capacidade funcional e os movimentos e, portanto, precisam ser abordados. A liberação miofascial deverá ser realizada quando houver pontos-gatilho e pode ser realizada manualmente, com infiltrações anestésicas ou agulhamento a seco.

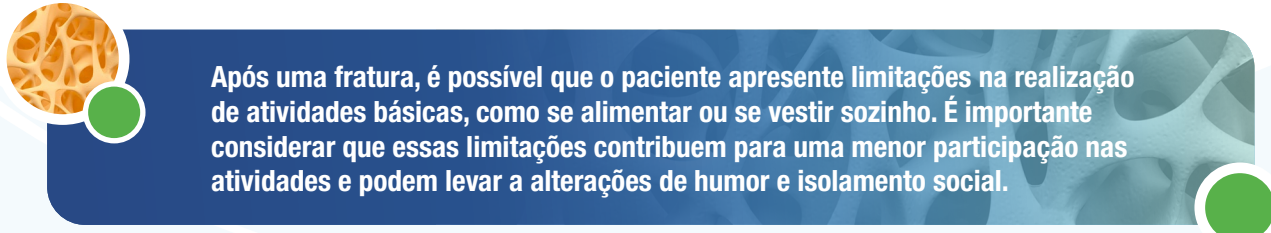
Órteses de posicionamento e coletes

Coletes e outros materiais ortéticos podem ser prescritos visando à prevenção de dor e deformidades articulares. Os coletes são indicados nas fraturas vertebrais, limitando a flexão e a extensão da coluna. Coletes devem ser utilizados com cautela e pelo menor tempo possível, devido à possibilidade de dependência (física e emocional) e piora da atrofia muscular da região toracolombar com potencial piora da qualidade óssea.

Avaliação funcional

A avaliação funcional é realizada pelo médico e sua equipe de reabilitação, considerando todos os aspectos que abrangem a vida do paciente.

Um dos pilares da reabilitação é a funcionalidade humana. A funcionalidade de um indivíduo se dá pela sua capacidade de realizar as atividades do dia a dia.



Após uma fratura, é possível que o paciente apresente limitações na realização de atividades básicas, como se alimentar ou se vestir sozinho. É importante considerar que essas limitações contribuem para uma menor participação nas atividades e podem levar a alterações de humor e isolamento social.

Faz parte da avaliação funcional determinar o prognóstico individual de cada paciente e prescrever um programa global de reabilitação incluindo a prescrição de tecnologias assistidas, como cadeiras de rodas, cadeiras de banho, bengalas, muletas e anda-

dores, que têm a capacidade de melhorar a independência e qualidade de vida.

Uma avaliação meticulosa dos antecedentes patológicos e da funcionalidade prévia à fratura permite o planejamento adequado dos objetivos a serem atingidos com a reabilitação.

Abordagem multidisciplinar



O processo da reabilitação inclui olhar para o paciente como um ser multidimensional e complexo, portanto recomenda-se que a abordagem seja realizada de forma multidisciplinar. A equipe de reabilitação para um paciente com fratura por osteoporose pode englobar: médicos; enfermeiros; fisioterapeutas; terapeutas ocupacionais; psicoterapeutas; nutricionistas; assistentes sociais; profissionais da educação física.

Após a avaliação funcional, podem ser identificadas demandas específicas, e o plano de reabilitação contará com a prescrição das terapias e exercícios. Tal plano contempla reuniões frequentes entre a equipe para avaliação evolutiva e o estabelecimento de novas metas até a alta.

Durante o período de reabilitação, pacientes e cuidadores recebem orientações para que possam dar seguimento no domicílio e na comunidade.

Benefícios dos exercícios físicos

A saúde musculoesquelética não depende apenas de ossos saudáveis, mas também de músculos fortalecidos. A redução da massa óssea e as fraturas por fragilidade são desafios que não podem ser enfrentados apenas com farmacoterapia, portanto medidas físicas e de reabilitação desempenham um papel fundamental após a fratura.

Por meio do exercício e das atividades desportivas, pode-se conseguir um melhor desenvolvimento osteoarticular, das condições pulmonares, cardiocirculatórias e do sistema nervoso. A reeducação muscular, exercícios de resistência e de propriocepção, além de garantir a melhora da massa óssea, contribuem para o fortalecimento e a adequação postural, sendo elementos-chave para a redução do risco de quedas e novas fraturas.

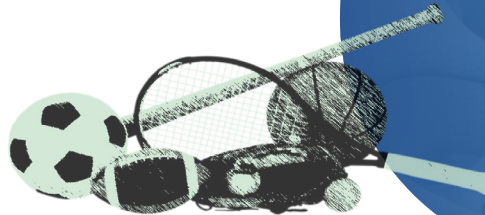
O exercício, quando realizado em conjunto, promove um melhor convívio social, repercutindo positivamente no humor e no relacionamento interpessoal.

Prescrição de exercícios físicos

Previamente à prescrição de qualquer atividade física, é importante que o paciente passe pela avaliação médica de suas condições físicas e condicionamento cardiorrespiratório para determinar o grau de esforço físico permitido, objetivando impedir o aparecimento de novas lesões ou o agravamento de lesões já existentes. Após uma fratura por osteoporose, é importante avaliar o grau de fragilidade e limitar a intensidade dos exercícios considerando também esse fator.



O objetivo da reabilitação em pacientes com fratura por fragilidade é o de melhorar a dor, se presente, e restaurar a amplitude de movimentos e capacidade física, ou tentar se aproximar do que o paciente conseguia fazer.



Os movimentos devem ser cuidadosos, com aumento lento e gradual da intensidade e do número de repetições. Devem-se evitar exercícios com pesos livres, e de flexão do tronco, principalmente se a fratura tiver sido na coluna.

Na presença de fratura por fragilidade, os riscos associados à prática de esportes, aulas de ginástica ou máquinas de exercícios podem superar os benefícios em alguns casos. Atividades de maior impacto (salto e corrida), com alto risco de quedas (artes marciais) ou que exigem torção da coluna (golfe, tênis), requerem supervisão e devem muitas vezes ser evitadas.

Os profissionais da saúde e o paciente devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios de uma atividade desejada e, se necessário, pensar em maneiras de modificar ou adaptar essa atividade. O exercício planejado individualmente por um fisiatra, fisioterapeuta ou profissional da educação física com treinamento em osteoporose é o ideal.

Exercícios para melhorar o equilíbrio ou prevenir quedas devem ser feitos pelo menos 2 vezes por semana para quem tem maior risco de quedas, assim como os exercícios de treinamento de resistência/força para os principais grupos musculares.

A atividade física aeróbica e o treinamento de resistência devem estar entre uma intensidade moderada (5-6) e vigorosa (7-8) em uma escala de 0 a 10. O tipo de programa de treinamento de resistência deve ser feito com aumento progressivo de peso, até um limite seguro, em relação à fragilidade óssea.

Certos tipos de exercícios podem aumentar a massa muscular, o que por sua vez melhora a força, o equilíbrio e a coordenação. Bom equilíbrio e coordenação podem significar a diferença entre cair – e sofrer uma fratura – e ficar de pé. Fortes evidências mostram que a atividade física regular pode reduzir as quedas em quase 1/3 em idosos com alto risco de queda.

Os exercícios para melhora da resistência óssea e muscular podem ser realizados com halteres, faixas elásticas ou até mesmo com o próprio peso corporal. Os exercícios de resistência, incluindo o treinamento de força clássico, contam com contrações musculares que

tracionam os ossos estimulando através da piezeletricidade e formação de mais ossos. Exercícios como correr, caminhar, dançar e subir escadas, em que o trabalho é feito com o próprio peso do corpo contra a gravidade,

têm bom efeito sobre o estímulo à formação de mais ossos. Isso contrasta com as atividades que não sustentam peso, como natação ou ciclismo, em que a água ou a bicicleta “diminuem” o peso exercido pelo corpo. Saltar ou bater o pé no solo a cada passo à medida que corre multiplica o efeito da gravidade sobre o peso, e é dessa forma que as atividades de alto impacto geralmente têm um efeito mais pronunciado sobre os ossos do que os exercícios de baixo impacto. No entanto, esses exercícios devem ser feitos com muito cuidado em quem já tem osteoporose e são mais recomendados como prevenção do que como tratamento. Exercícios para melhora do equilíbrio podem não ser os mais indicados para a construção óssea, mas ajudam a evitar quedas, o que pode ser tão importante quanto fortalecer os ossos.

É importante fazer uma avaliação individual, considerando o tipo de fratura, complexidade e técnica da cirurgia (quando tiver sido realizada), o grau de fragilidade óssea, a condição muscular, a capacidade respiratória e cardíaca, grau de recuperação pós-operatório, características emocionais e presença de dor, para um planejamento correto e seguro da reabilitação do paciente.



Referências bibliográficas

1. Carina V, Della Bella E, Costa V, Bellavia D, Veronesi F, Cepollaro S, et al. Bone's Response to Mechanical Loading in Aging and Osteoporosis: Molecular Mechanisms. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(4):301-18.
2. Giangregorio LM, McGill S, Wark JD, Laprade J, Heinonen A, Ashe MC, et al. Too Fit To Fracture: outcomes of a Delphi consensus process on physical activity and exercise recommendations for adults with osteoporosis with or without vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):891-910.
3. Giangregorio LM, Papaioannou A, MacIntyre NJ, Ashe MC, Heinonen A, Shipp K, et al. Too Fit To Fracture: exercise recommendations for individuals with osteoporosis or osteoporotic vertebral. *Osteoporos Int.* 2014;25(3):821-35.
4. Mitchell P, Åkesson K, Chandran M, Cooper C, Ganda K, Schneider M. Implementation of Models of Care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric Models of Care for osteoporotic hip fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(3):536-58.
5. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2003;14(9):773-9.



12

PREVENÇÃO DE QUEDAS

Adriana Braga de Castro Machado
Mônica Rodrigues Perracini



Introdução


As quedas são consideradas uma síndrome geriátrica e estão associadas à maior mortalidade, fragilidade e declínio funcional. Cerca de um terço das pessoas acima dos 65 anos e metade daquelas acima de 80 anos sofrem, ao menos, uma queda anualmente. De todos os eventos, quase um terço necessita de atenção médica, em 5% ocorre uma lesão mais grave ou fratura, e em 1% ocorre a fratura de fêmur. As consequências podem ser imediatas e necessitar de atendimento médico (fraturas, trauma craniano, escoriações, hematomas, dor) e/ou ser insidiosas e de longo prazo (medo de cair, restrição de atividades do dia a dia, limitação da mobilidade). Os profissionais de saúde são responsáveis por:

- 1 Detectar idosos em risco de cair
- 2 Identificar e avaliar os fatores de risco modificáveis de acordo com a idade
- 3 Intervir de forma preventiva para reduzir o risco de cair
- 4 Encaminhar os casos mais complexos e fazer a gestão do acompanhamento

O objetivo deste capítulo é sintetizar, de maneira prática, recomendações, baseadas em literatura nacional e internacional, das melhores práticas atuais em prevenção de quedas. A abordagem inicial poderá, sempre que necessário, ser sucedida de encaminhamentos para especialistas com o devido monitoramento. Os fatores de risco englobam fatores não modificáveis, como idade avançada (acima dos 80 anos), sexo feminino, quedas e fraturas prévias, e os fatores de risco modificáveis, que serão abordados a seguir.

Detecção dos idosos em risco de cair em qualquer nível de atenção à saúde

A história de queda aumenta o risco de um novo evento e é uma oportunidade preciosa para iniciar o processo preventivo.

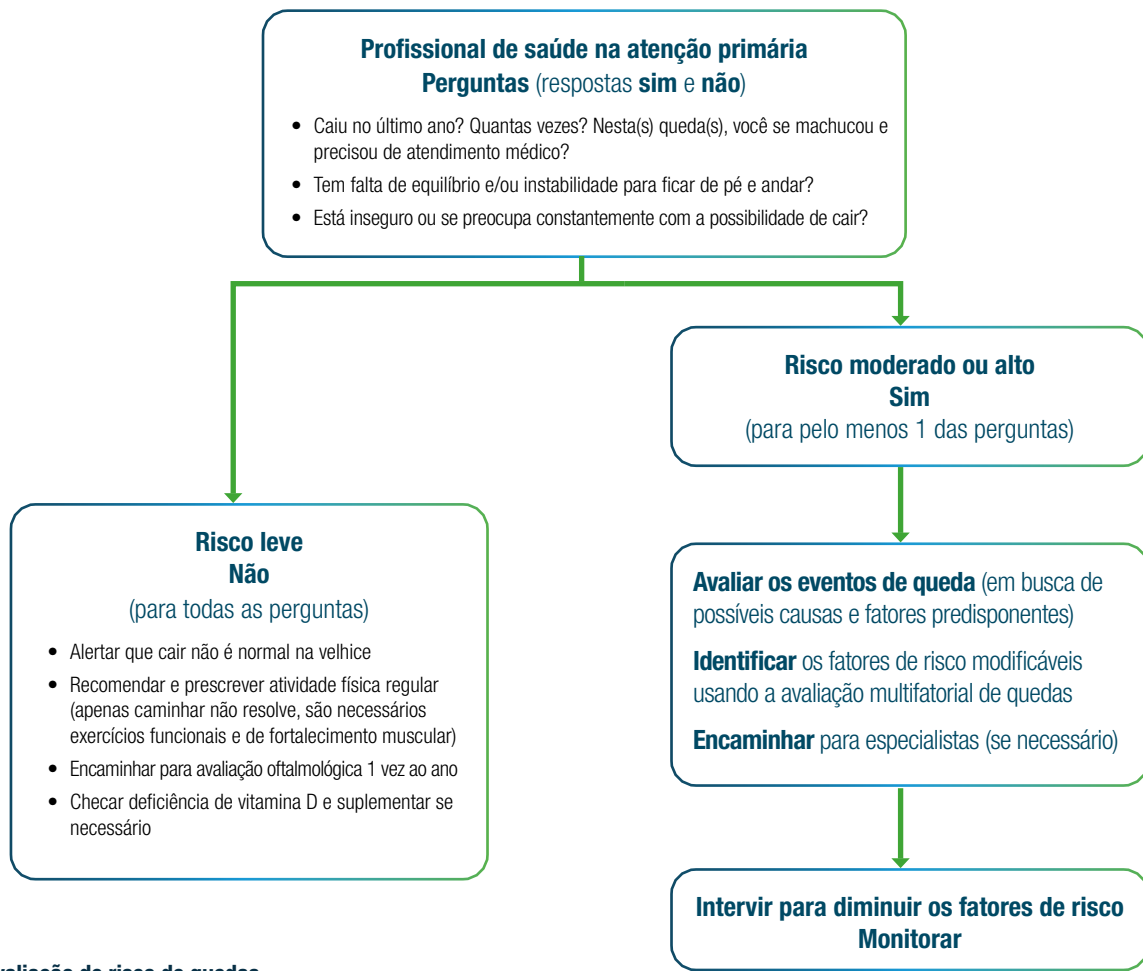


Idosos tendem a não relatar eventos de quedas por temerem perder sua autonomia ou por acreditarem que cair é normal na velhice.

Nem sempre as quedas são testemunhadas por outras pessoas, e muitos eventos com lesões leves são negligenciados. Portanto, todo idoso deve ser questionado sobre a ocorrência de quedas anualmente, abordando a frequência, o contexto e as características das quedas.

Idosos com duas ou mais quedas no último ano ou história de lesão ou fratura após uma queda (que necessitaram de atendimento médico) são considerados de alto risco para cair. No entanto, as queixas de problemas de equilíbrio, dificuldade ou instabilidade para andar ou ficar em pé, de insegurança para realizar as atividades

do dia a dia ou preocupação constante em não cair devem ser sempre valorizadas. Cerca de 40% das quedas ocorrem durante o andar. As mulheres têm duas vezes mais quedas com lesão do que os homens, e essas quedas em geral ocorrem dentro de casa, em tarefas domésticas. Idosos frágeis e/ou com alta recente de internação devem ser monitorados. Por essa razão, a estratificação do risco de cair (baixo, moderado, alto) ajuda a determinar o nível da intervenção e as ações necessárias. Idosos com risco moderado ou alto devem passar por uma avaliação multifatorial de quedas.



Avaliação de risco de quedas

Avaliar os fatores de risco modificáveis

A avaliação multifatorial de quedas deve ser feita por meio de instrumentos válidos e confiáveis, preferencialmente por uma equipe multidisciplinar com treinamento em Geriatria e Gerontologia, e conter, idealmente, as seguintes avaliações:

- História da(s) queda(s)
- Marcha, equilíbrio corporal, mobilidade e força muscular. Para rastreio rápido: *timed up and go test* (TUG) ≥ 12 segundos; teste de sentar-se e levantar-se da cadeira cinco vezes (*sit to stand test*) ≥ 12 segundos; teste de sobrepasso de olhos fechados (*semi-tandem test*) < 10 segundos

- Visão (acuidade e sensibilidade ao contraste). Para rastreio rápido, usar o teste de Snellen; trata-se de um diagrama com várias rotações da letra “E”, e que pode ser utilizado, inclusive, em analfabetos, para avaliar acuidade visual
- Revisão de medicação (polifarmácia: uso de cinco ou mais medicamentos, checar adequação de uso de psicotrópicos, anti-hipertensivos e outras medicações que aumentam o risco de cair; ver critério de Beers)
- Riscos ambientais no domicílio
- Osteoporose e risco de fratura (checar neste manual)
- Medo e preocupação em cair. Para rastreio rápido, perguntar o quão preocupado o idoso está para fazer as atividades do dia a dia: nada, um pouco, muito e extremamente – considerar muito e extremamente como rastreio positivo
- Depressão e ansiedade
- Cardiovascular (incluindo arritmia e hipotensão postural). Para rastreio de hipotensão postural, o paciente fica deitado por 5 minutos e medimos a pressão arterial. Depois, fica em pé por 3 minutos e medimos novamente a pressão arterial. Se a pressão arterial sistólica cair pelo menos 20 mmHg ou a diastólica 10 mmHg, isso indicará hipotensão ortostática
- Cognitiva – (I) global: usar o minixame do estado mental; (II) específica da reserva cognitivo-motora: usar a dupla tarefa. Esta pode ser, por exemplo, andar e executar uma tarefa cognitiva (evocar nomes de animais)
- Dor crônica persistente de intensidade moderada a alta. Para rastreio, usar a escala numérica de dor de 0 a 10: moderada (4 a 7) e alta (8 a 10)
- Incontinência urinária e urgência miccional (especialmente noturna)
- Tontura rotatória e não rotatória, aguda ou crônica (≥ 3 meses)
- Deformidade, dor ou alteração da sensibilidade nos pés (dormência)
- Comportamento de risco: desatenção, pressa, uso de calçados inadequados, não adesão medicamentosa
- Outras: diabetes, hipertensão arterial sistêmica, anemia, deficiência de vitamina D

Intervenção para prevenção das quedas

A intervenção multifatorial reduz em 24% a incidência de quedas em idosos na comunidade, avalia

e trata os fatores de risco individualizados. Essa intervenção pode ser realizada individualmente ou em grupo, em ambiente ambulatorial, ou em domicílio. As intervenções que são efetivas e baseadas em evidências robustas (revisões sistemáticas e meta-análises) estão relacionadas a seguir.

Exercício físico estruturado e supervisionado (reduz em 23% a incidência de quedas)

O exercício físico para a prevenção de quedas deve ter o componente de treino de equilíbrio corporal progressivo e de alta intensidade (desafiador em relação à capacidade funcional do idoso), sob supervisão especializada, realizado com frequência de 3 vezes por semana. Exercícios multimodais (treino funcional, fortalecimento muscular e condicionamento cardiorrespiratório) são efetivos desde que incluam o treino de equilíbrio corporal.

Protocolos de exercícios para a prevenção de quedas foram padronizados. Os mais conhecidos são: exercícios de Otago (aquecimento, alongamento, movimentos de vários segmentos da coluna, movimentos de membros inferiores, exercícios de equilíbrio e marcha); Falls Management Exercise (FaME) e Vivifrail. O FaME é um programa de exercício em grupo que melhora o equilíbrio e a velocidade de marcha e diminui o medo de cair. Também ensina o idoso a se levantar após uma queda. O Vivifrail é baseado numa avaliação prévia para classificação do nível funcional e fornece uma bateria de exercícios específica variada para cada nível, incluindo tempo e número de repetições.

A reabilitação do equilíbrio corporal é recomendada para casos de alta complexidade, envolvendo disfunções multissensoriais, declínio cognitivo leve e idosos com demência de Alzheimer, doença de Parkinson e limitações pós-acidente vascular encefálico. O *tai chi* e a ioga têm alguma evidência de efetividade.

Adaptação ambiental para redução do risco de cair

A redução dos riscos ambientais ou extrínsecos é especialmente importante para idosos com alto risco para cair (redução de 19% na incidência). Após a avaliação por um *checklist* dos ambientes nos quais o idoso se desloca dentro de casa, é realizada uma intervenção com o idoso, familiares e cuidadores por um terapeuta ocupacional.

Principais recomendações em segurança ambiental – casa segura:



Pisos: remover tapetes ou usar os que são antiderrapantes e sem pontas soltas, deixar caminhos livres sem contornar móveis. Não deixar objetos soltos no chão, como livros, fios, ou ter móveis baixos que possam causar tropeço. Atenção com animais de estimação



Cozinha: deixar em prateleiras que fiquem ao alcance da mão utensílios utilizados frequentemente; não subir em banquinhos e cuidado com chão molhado



Quartos: colocar iluminação de fácil acesso e iluminar caminho até o banheiro; altura da cama confortável para deitar-se e levantar-se



Banheiro: colocar tapete antiderrapante no *box*, barras de segurança depois dele e ao lado do vaso



Escadas: garantir boa iluminação, altura e tamanho adequados dos degraus; não deixar objetos na escada; corrimão de preferência nos dois lados e em toda a extensão

Manejo da hipotensão ortostática

Idosos com hipotensão ortostática (HO) têm cerca de duas vezes mais chances de cair. Para reduzir a hipotensão, considerar:

Parar, trocar ou reduzir a dose de medicações que aumentem o risco de queda

Educar pacientes a “bombearem a panturrilha” antes de se levantarem (com movimentos de flexoextensão dos pés)

Estabelecer metas de pressão arterial adequada

Estimular a ingestão líquida de pelo menos 1,5 litro/dia

Prescrever meias compressivas para pacientes com insuficiência venosa

Correção para melhora visual

Encaminhar para oftalmologista 1 vez ao ano, revisar medicação que interfira na acuidade visual, como anticolinérgicos, e considerar os benefícios da cirurgia de catarata. Evitar o uso de lentes bifocais, trocando-as

por óculos para perto e para longe ou lentes multifocais (são melhores do que as bifocais).

O uso de medicamentos não tem efeito apenas isoladamente; há um efeito cumulativo da polifarmácia sobre o risco de cair, uma vez que podem alterar a marcha e o equilíbrio em idosos. Cada medicamento a mais aumenta em 5% a incidência de quedas.



Revisão e gestão medicamentosa

Medicamentos que devem ser especialmente revisados incluem anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos, antiparkinsonianos, opioides, benzodiazepínicos, entre outros (ver critério de Beers).

Vitamina D

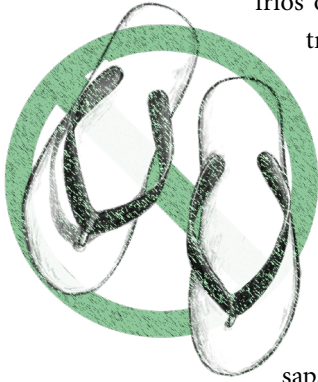
Embora não haja unanimidade sobre este tópico, pacientes com deficiência de vitamina D provavelmente se beneficiam da correção para níveis adequados.

Cuidados com os pés e calçados

Intervenções podiátricas múltiplas reduzem em até 23% a incidência de quedas. Essas intervenções incluem avaliação podiátrica de rotina (deformidade, dor, calos e unhas), prescrição de órteses pré-fabricadas ou sob medida (palmilhas e correção do hálux

valgo) e exercícios para tornozelos e pé. Encaminhar para especialista nos casos de dor no pé que atrapalhe a marcha (bursite, tendinite e fascite plantar).

Orientação para calçados adequados: que sejam confortáveis, que não saiam do pé (não aconselhar uso de chinelos, rasteirinhas, tamancos e afins) e que tenham solado antiderrapante. Considerar calçados com velcro e uso de meias antiderrapantes noturnas em dias frios ou chinelos de quarto com parte traseira, deixando o pé firme. Pacientes com diabetes não devem usar chinelos de espuma com solado macio no quarto (diminui a sensibilidade tátil), e, para pacientes com doença de Parkinson que arrastem o pé, deve-se considerar a sola de couro. Não aconselhar o uso de sapatos de borracha Crocs®, que podem prender o pé ao chão, caso o idoso não levante muito o pé para andar.



Manejo das comorbidades

Otimizar tratamento adequado das comorbidades associadas (como osteoporose, diabetes, hipertensão, anemia, tontura). Se houver quadro de tontura (vertigem, cabeça oca, flutuação etc.), encaminhar ao

otoneurologista ou otorrinolaringologista. Se diagnosticada síndrome vestibular, encaminha-se para a reabilitação vestibular.

Revisão de dispositivos de auxílio à marcha

Os dispositivos de auxílio à marcha devem ser adequadamente indicados quanto a altura, lado de uso e tipo (bengala ou andador). A altura da bengala deve ser estipulada, deixando o idoso na posição de pé, usando o calçado habitual. O profissional mede a distância da apófise estiloide da ulna (punho) até o chão. O cotovelo não deve ficar com mais do que 30° de flexão, o que indica que a bengala pode estar alta. O lado de uso deve ser aquele no qual o idoso apresenta maior instabilidade ou tendência de queda. Se o uso for para alívio de sobrecarga articular, usar do lado contralateral a articulação de maior dor. Além disso, checar se a borracha da ponteira não está gasta.

A medida adequada da bengala pode ser feita de duas maneiras:

A distância entre o trocânter maior do fêmur e o chão

A distância entre a apófise estiloide da ulna e o chão



A educação para a prevenção de quedas é importante, uma vez que sinaliza para o idoso que o risco de cair não deve ser menosprezado. No entanto, a estratégia de alarmá-lo, apontando as consequências graves, tem se mostrado pouco efetiva. Sugere-se ressaltar que a prevenção de quedas precisa ser feita para garantir a independência e a autonomia e que todas as medidas preventivas sirvam para um envelhecimento ativo e saudável.

O importante é que o cotovelo não fique muito dobrado ou muito estendido e que o idoso não se curve excessivamente para frente ou para trás.

Educação para a prevenção de quedas

As medidas de modificação de comportamento de risco podem ser instituídas individualmente ou em grupo. O compartilhamento de experiências dos idosos entre si e com a equipe multiprofissional em atividades em grupo ajuda-os a reconhecerem suas limitações, identificar com-

portamentos arriscados e pensar em mudanças avaliando as barreiras e os facilitadores. Dentre os vários modelos bem-sucedidos, destaca-se o programa Stepping On.

Abordagem em idosos com demência

Idosos com alto risco para cair e demência não devem ser submetidos a restrição ou contenção física. Contensões medicamentosas também devem ser evitadas. Um sistema de vigilância contínua deve ser iniciado com a presença de alarmes sonoros ou de cuidadores em tempo integral.

Referências bibliográficas

1. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.
2. Campbell AJ, Robertson MC, editores. *Otago Exercise Programme to prevent falls in older adults.* Otago: Otago Medical School; 2003. [acesso em 30 agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.livestronger.org.nz/assets/Uploads/acc1162-otago-exercise-manual.pdf>
3. Campbell P, Frost H, Gordon AL, Menz HB, Morris J, Skelton DA, et al. Podiatry interventions to prevent falls in older people: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2019;48(3):327-36.
4. CDC – Centers for Disease Control and Prevention. STEADI - Stopping Elderly Accidents, Deaths and Injuries. Materials for Healthcare Providers. [acesso em 30 agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/steady/materials.html>
5. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007146.
6. Later Life Training. Home Exercise Booklets. [acesso em 30 agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.laterlifetraining.co.uk/lt-home-exercise-booklets/>
7. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(1):148-57.
8. Perracini MR, Paiva F. Campanha de prevenção de quedas em idosos: dupla tarefa e quedas. 2017. [acesso em 8 agosto de 2020]. Disponível em: <http://www.sowercomunicacao.com.br/crizN/wp-content/uploads/2019/manuais/Dupla-tarefa-e-quedas-Material-para-profissionais.pdf>
9. Stepping on Program. The original and fully researched package, community-based falls prevention program. 2017. [acesso em 29 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.steppingon.com/>
10. University Hospitals Birmingham. Otago strength and balance training exercise programme. NHS Foundation Trust. [acesso em 30 agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/PiOtagoStrengthBalance.pdf>
11. Vivifrail. [acesso em 30 agosto de 2020]. Disponível em: <http://vivifrail.com/pt/inicio-2/>



TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OSTEOPOROSE

13

TERAPIA HORMONAL E SERMs

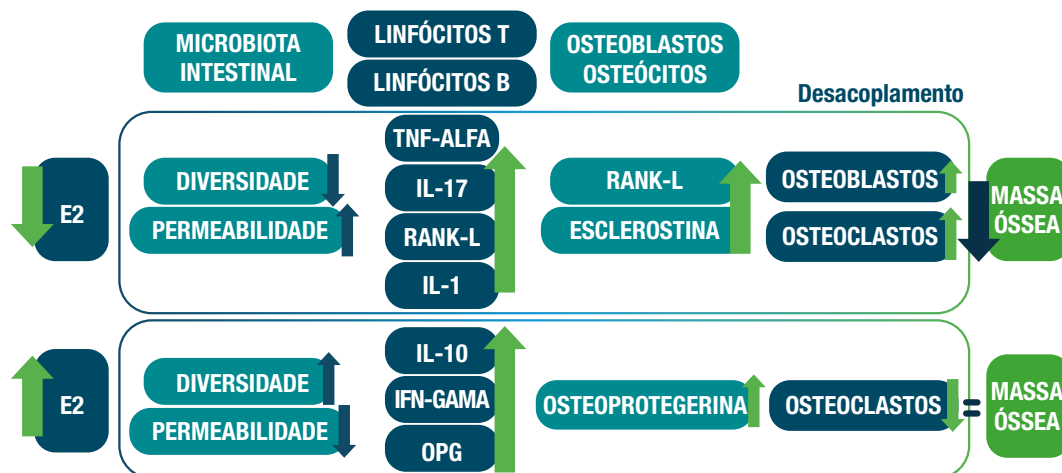
César Eduardo Fernandes
Marcelo Luis Steiner
Luciano de Melo Pompei
Rodolfo Strufaldi

Estrogênio e tecido ósseo

A osteoporose e as fraturas por fragilidade têm impacto devastador na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade femininas desse período. O número de mulheres que experimentam uma fratura em 1 ano é superior ao número somado de mulheres acometidas por câncer de mama, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

O principal gatilho para o desenvolvimento de osteoporose nas mulheres é a deficiência estrogênica. A diminuição da produção do estrogênio, conseqüente à falência ovariana fisiológica ou induzida, determina aumento da reabsorção óssea que não é compensada por aumento equivalente da formação.

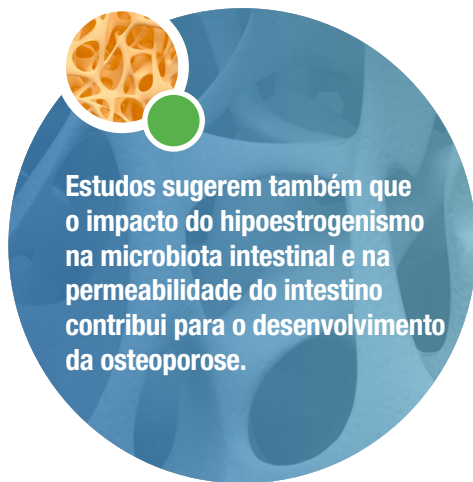
Conforme demonstrado na Figura a seguir, esse desacoplamento determina perda de massa óssea e risco para osteoporose.



Estrogênio e tecido ósseo. A diminuição do estrogênio desencadeia eventos ósseos e sistêmicos que determinam aumento do remodelamento ósseo com predominante ativação dos osteoclastos e perda de massa óssea

E2: estradiol; IFN-gama: gamainterferona; IL-1: interleucina 1; IL-17: interleucina-17; OPG: osteoprotegerina.

O mecanismo central para a perda de massa óssea relacionada ao hipoestrogenismo é o aumento da maturação e vida útil dos osteoclastos. Os principais estimuladores para esse aumento na osteoclastogênese são os fatores imunológicos, fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1) e o ligante do fator ativador do receptor kappa-beta (RANK-L). No estado de hipoestrogenismo, possuem produção aumentada pelas células hematopoiéticas, osteoblastos (OB) e osteócitos (OCY). É importante citar que, nos humanos, a deficiência de estrogênio se associa à expansão de células-tronco, linfócitos T e B que expressam RANK-L e TNF.



Estudos sugerem também que o impacto do hipoestrogenismo na microbiota intestinal e na permeabilidade do intestino contribui para o desenvolvimento da osteoporose.

Mulheres na pós-menopausa apresentam permeabilidade intestinal aumentada, alteração na composição e menor diversidade da microbiota intestinal, que determina um padrão pró-inflamatório. Tal estado permite a passagem para a submucosa epitelial de moléculas de alto potencial antigênico para desencadear resposta imunológica local e sistêmica (aumento de TNF, IL-1 e RANK-L) que termina por impactar o tecido ósseo.

Na prática, o impacto do aumento no remodelamento ósseo com predomínio na reabsorção óssea (osteoclastogênese) determina, nos primeiros anos de pós-menopausa, uma perda óssea que pode chegar a taxas de 5% ao ano e aumentar o risco futuro de osteoporose e fratura.

Terapia de reposição hormonal e osteoporose

A reposição de estrogênio demonstra ter efeito preventivo na perda de massa óssea e na diminuição do risco de fratura. O mecanismo dessa ação ocorre justamente pela diminuição ou reversão dos efeitos ósseos citados e torna a terapia de reposição hormonal (TH) opção racional para a prevenção e o tratamento da osteoporose.

Estudos observacionais e ensaios clínicos demonstram benefício da TH sobre a densidade mineral óssea (DMO), independentemente do tipo e da dose de estrogênio utilizada. Os ensaios clínicos Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention Trial (PEPI) e o Women's Health Initiative (WHI) utilizaram 0,625 mg estrogênio equino conjugado (EEC) associado a medroxiprogesterona (AMP) ou progesterona micronizada (PM) e demonstraram ganho de 3,5% a 5% e 4,5% na coluna lombar e 1,7% e 3,7% no colo do fêmur, respectivamente.

A utilização de doses menores de EEC, como de 0,45 mg associado ou não a AMP, também demonstrou ganho na DMO quando comparada ao placebo. Da mesma forma, conforme estudos de Prestwood *et al.*, a reposição de estradiol nas doses de 1 mg, 0,5 mg e até na ultrabaixa de 0,25 mg determina ganho na DMO quando em comparação ao placebo.

Na escolha da TH, além do tipo de estrogênio, de progestagênio e da dose, há a opção da via. Evidências demonstram que ambas as vias, oral e não oral, determinam efeito benéfico no tecido ósseo. Estudo comparando o uso de adesivo de TH com placebo, em mulheres na pós-menopausa com osteopenia, demonstra que a DMO de corpo total, na coluna lombar e no quadril aumentou em 2 anos, respectivamente, 3%, 8% e 6% ($p < 0,001$). Já uma meta-análise de nove ensaios clínicos mostrou que o uso por 1 a 2 anos de estrogênio transdérmico, quando comparado ao momento basal, se associa a um incremento de 3,4% a 3,7% na DMO. Mesmo doses ultrabaixas (0,014 mg) de estradiol por via transdérmica aumentam a DMO.

O efeito de preservação da DMO dissipa-se rapidamente após a descontinuação da TH, entretanto não parece ocorrer perda acelerada de massa óssea ou risco de fratura de rebote após a parada de sua utilização.

Consistentemente com o efeito na DMO, a TH possui eficácia na prevenção primária de fraturas por fragilidade. Diversos estudos observacionais corroboram com essa evidência e demonstram que usuárias possuem redução no risco de fratura superior a 30% em diferentes sítios esqueléticos. Alguns ensaios clínicos contribuem com essa evidência. No WHI, por exemplo, ambos os braços (EEC + AMP e EEC isolado) demonstraram redução significativa de fraturas vertebrais e de quadril próxima de 34% e de outras fraturas clínicas em torno de 23%. Semelhante ao ocorrido na DMO, a diminuição no risco de fratura parece ocorrer, independentemente do tipo de estrogênio e do progestagênio associado, embora haja poucos dados disponíveis na avaliação da eficácia de doses inferiores às convencionais.

É importante ressaltar que o delineamento do WHI não foi desenvolvido para avaliar desfecho de fratura. A DMO foi avaliada em apenas 6% das mulheres, a maioria com densidade normal ou compatível com osteopenia e baixo risco para fratura. Ainda assim, a TH diminuiu de maneira significativa o risco de fratura; nenhuma outra terapia antifratura foi avaliada em população de baixo risco.

Uma metanálise em rede publicada recentemente avaliou a eficácia farmacológica de diferentes terapias na prevenção de mulheres na pós-menopausa. Nela, a TH demonstrou eficácia na prevenção de fraturas de quadril, fraturas vertebrais e não vertebrais quando comparadas ao

placebo. A população dos ensaios sobre TH incluídos tendeu a ser de mulheres mais jovens, contudo o seu desempenho na prevenção de fratura foi semelhante ao de todos os bisfosfonatos, independentemente do sítio avaliado.

O tratamento com tibolona demonstra atuação semelhante à da TH convencional, tanto para o ganho de DMO como para a diminuição de fraturas. No estudo Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone (LIFT), observou-se um aumento na DMO de 4,5% na coluna lombar e 3,1% no colo de fêmur mesmo com a utilização de 1,25 mg de tibolona na comparação com placebo. Já a diminuição de fraturas vertebrais foi de 45%, e de não vertebrais, de 26%.

As diretrizes sobre a utilização de TH no tratamento da osteoporose são divergentes. A **North American Menopause Society (NAMS)** e a **Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)** consideram-na opção de primeira linha para mulheres com idade inferior a 60 anos ou com 10 anos de menopausa (a NAMS classifica como nível evidência A, e a SOBRAC, como D).

A **International Menopause Society (IMS)** tem a mesma recomendação, com a ressalva de ser primeira escolha apenas para mulheres com sintomas vasomotores (nível de evidência A). Já as **sociedades americana e europeia de Endocrinologia** consideram a TH para mulheres com idade inferior a 60 anos ou 10 de menopausa, quando há intolerância ou contraindicação aos bisfosfonatos ou denosumabe e baixo risco para evento tromboembólico. Por fim, o **American College of Physicians (ACP)** recomenda não usar TH.

A existência de poucos ensaios clínicos robustos utilizando TH em população de alto risco para fraturas, que satisfaçam às agências reguladoras e aos comitês de especialistas dos *guidelines*, é uma das razões para a restrição de sua indicação por algumas sociedades.

Realmente, os ensaios clínicos avaliando o desempenho da TH no risco de fratura são escassos, e infelizmente a obtenção dessa evidência demonstra ser inviável. A avaliação da eficácia de tratamento para um desfecho de baixa incidência, como fraturas por fragilidade, exigiria um ensaio clínico controlado por placebo de longa duração que, diante da disponibilidade de medicamentos já aprovados, poderia ser considerado antiético. Ensaios de não inferioridade ou equivalência poderiam ser uma

alternativa, mas costumam ser dispendiosos e inadequados para desfechos raros.

O contraponto a essa exigência “inatingível” e que mantém a TH como opção de tratamento é a enorme quantidade de evidências publicadas e “testadas” ao longo do tempo, conforme revelado nos parágrafos anteriores. Vale ressaltar, também, que em geral a evidência de eficácia dos demais medicamentos antifratura para a população com idade inferior a 60 anos é menor. Além de a prevalência de fratura nessa faixa etária ser menor, a maioria dos estudos pivotais disponíveis avaliando medicamentos antifraturas tem uma população com idade média superior a 60 anos.

O perfil de segurança da TH, principalmente quando confrontado com outros medicamentos para o tratamento da osteoporose, é outro argumento para a sua restrição ou eleição como tratamento de segunda linha. Na balança dos benefícios *versus* riscos do tratamento, considera-se que os eventos desfavoráveis observados principalmente no WHI, como aumento do câncer de

mama invasivo e de doenças cardiovasculares, não compensariam o benefício no tecido ósseo. Entretanto, nos últimos anos, as evidências demonstram que os riscos variam de acordo com o momento de início da TH, do tempo de seu uso, da dose e da via utilizada. Iniciar no momento mais próximo da data da última menstruação, na chamada “janela de oportunidade”, com a menor dose necessária e utilizando principalmente a via não oral, diminui sobremaneira o risco de doenças cardiovasculares. Além disso, evidências recentes demonstram que a TH não está associada a maior risco de mortalidade por câncer ou doença cardiovascular no longo prazo, e o uso de estrogênio isolado apresenta menor risco de câncer de mama em curto prazo.

Dessa forma, com base nas evidências existentes e considerações elencadas, a TH e a tibolona devem ser consideradas uma opção terapêutica segura, eficaz e de primeira linha para a prevenção e o tratamento da osteoporose em mulheres com idade inferior a 60 anos ou nos 10 primeiros anos de pós-menopausa. Os benefícios esqueléticos e não esqueléticos devem ser compartilhados com todas as mulheres, inclusive com aquelas sem sintomas climatéricos que não apresentam contraindicações específicas.

Modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM)

Os SERMs formam um grupo de moléculas com estruturas distintas e capacidade de ligação ao receptor estrogênico. Dependendo do tecido-alvo, podem ter ação agonista ou antagonista ao estrogênio. Cada SERM possui propriedades farmacológicas específicas, que determinam um potencial clínico individual e não podem ser considerados drogas iguais. Aprovados para uso clínico no Brasil, há o tamoxifeno (primeira geração) e o raloxifeno (segunda geração).

O tamoxifeno possui efeito agonista estrogênico no tecido ósseo, mas sua indicação clínica serve para a prevenção secundária ao câncer de mama. Já o raloxifeno, na dose de

60 mg, tem aprovação comercial para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa. Sua ação agonista no receptor estrogênico do tecido ósseo estimula a produção de osteoprotegerina, que inibe a ativação e a maturação dos osteoclastos. Além disso, estudos experimentais demonstram ação na proliferação e na ativação biológica dos OB.

Ensaio clínico comparando o raloxifeno com placebo evidenciaram redução significativa (cerca de 30%) no número de fraturas vertebrais e também no agravamento delas. Entretanto, a redução de fratura de quadril e fraturas não vertebrais (RR = 0,9; IC95% 0,8-1,1) não foi significativa quando comparada com a do placebo.

O raloxifeno possui ação de prevenção primária para câncer de mama em mulheres com risco aumentado para essa doença e com osteoporose pós-menopausa. No acompanhamento de mulheres usando esse medicamento por 8 anos, observou-se diminuição de 66% (HR = 0,34; IC95% 0,22-0,50) de câncer de mama invasivo. No entanto, sua utilização associa-se a aumento da ocorrência de fogachos e risco aumentado para tromboembolismo venoso (RR = 3,1; IC95% 1,5-6,2).

Dessa forma, sua principal indicação são pacientes com idade inferior a 65 anos, que possuem menor risco para fraturas não vertebrais e que tenham risco pessoal ou familiar para câncer de mama.

Risco de fratura e indicação de tratamento

A avaliação do risco de fratura de cada indivíduo e a definição sobre qual é o medicamento mais apropriado para aquele risco são desafios na assistência à osteoporose para médicos da assistência primária. A European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) e a International Osteoporosis Foundation (IOF) propuseram um algoritmo para auxiliar nessas duas questões. Baseados na ferramenta FRAX®, eles dividiram os indivíduos em baixo, alto e altíssimo risco. Para isso eles consideraram os seguintes parâmetros:

Limiar inferior de assistência (LAT)

Limiar de intervenção

Limiar superior de assistência (UAT)

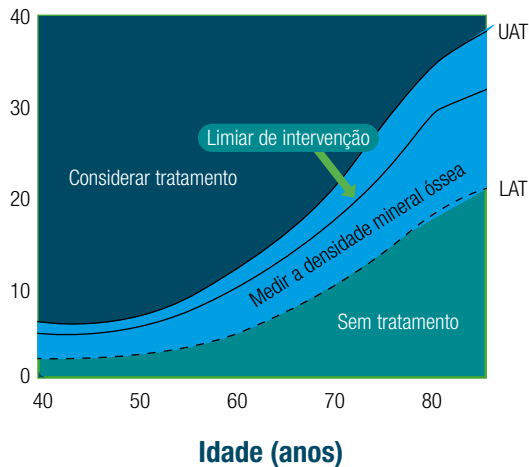
• Valores do FRAX® de indivíduos sem nenhum fator de risco de acordo com a idade

• Valores de FRAX® equivalentes à presença de uma fratura prévia de acordo com a idade

• Equivale a valores 1,2 vez o valor do limiar de intervenção (aumento no risco em 20% ao limiar de intervenção)

Na assistência à osteoporose, indivíduos abaixo do LAT possuem baixo risco e só devem ser orientados em relação a hábitos de vida. Já aqueles entre LAT e UAT seriam os de médio risco e deveriam ter sua densidade óssea avaliada para definição da assistência, e indivíduos acima do UAT seriam de alto risco e deveriam receber tratamento medicamentoso.

Probabilidade em 10 anos (%)

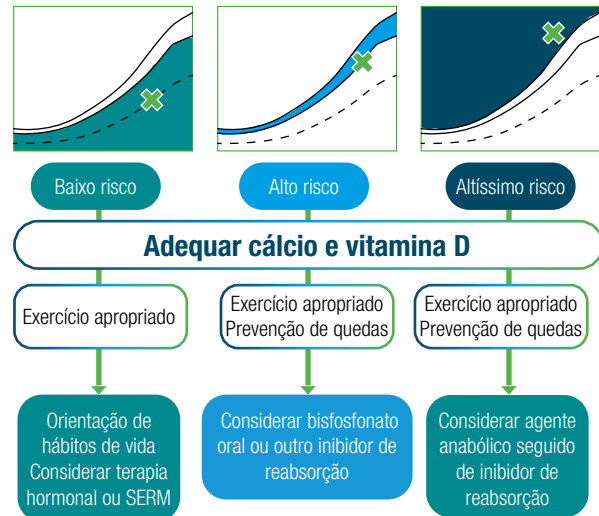


Limiares da assistência dos valores do FRAX® de acordo com a idade

Conclusão

A terapia de reposição hormonal e os SERMs são uma opção efetiva e segura no tratamento da osteoporose e na prevenção de fraturas por fragilidade.

Recentemente, na intenção de serem mais acuradas na identificação de indivíduos com risco muito alto para fratura e que deveriam ser tratados de maneira imediata e específica, a ESCEO e a IOF propuseram um novo algoritmo, conforme exemplificado na Figura a seguir.



Opções de tratamento com base no risco do FRAX® conforme algoritmo proposto por European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and International Osteoporosis Foundation (IOF)

Adaptada de Kannis JA *et al.*, 2020.

A sua indicação deve ser sempre considerada no tratamento sequencial da osteoporose, principalmente para mulheres jovens e com risco de fratura em 10 anos baixo.

Referências bibliográficas

1. Albergaria B-H. Quais os efeitos da terapêutica hormonal na massa óssea e no risco de fratura por fragilidade óssea? In: Pompei LM, Machado RB, Wender MCO, Fernandes CE, editores. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). São Paulo: Leitura Médica; 2018.
2. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):443-51.
3. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric.* 2012;15(6):513-23.
4. Kannis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentz M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12.
5. Khosla S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(10):1226-35.
6. Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int.* 2018;29(5):1049-55.
7. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728-53.
8. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1186-94.



14

BISFOSFONATOS ORAIS E ENDOVENOSOS

Fania Cristina Santos
Fernanda Martins Gazoni



Introdução

Os bisfosfonatos (BF) compreendem a classe de medicamentos mais prescrita no mundo para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Além da osteoporose, os BF são importantes no manejo de doenças como neoplasia óssea, hipercalcemia decorrente da malignidade, doença de Paget, osteogênese imperfeita e displasia fibrosa.

São análogos estáveis do pirofosfato endógeno que se ligam à hidroxiapatita óssea e inibem a atividade dos osteoclastos. Estes possuem uma alta afinidade para o osso mineralizado, localizando-se preferencialmente nos sítios de alta remodelação, sendo internalizados durante o processo de reabsorção óssea pela atividade endocítica dos osteoclastos. A seguir, os BF inibem a farnesil pirofosfato sintase (FPPS), e as proteínas passam a não mais sofrer o processo de prenilação, ocorrendo a apoptose dos osteoclastos.

A inibição da FPPS também resulta na ativação de monócitos e de células T, com subsequente liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que explica os sintomas pós-dose dos BF (semelhantes aos da *influenza*), principalmente com os endovenosos. Assim, os BF diminuem a reabsorção óssea, aumentam a densidade mineral dos ossos e reduzem as taxas de fraturas por fragilidade.

De maneira geral, os BF aumentam a densidade mineral óssea e diminuem o risco de fratura em decorrência da osteoporose, tanto em homens quanto em mulheres, e tanto na osteoporose primária pós-menopáusia quanto na osteoporose induzida por glicocorticoides. Os principais representantes dessa classe de medicamentos antirreabsortivos ósseos são o alendronato, o risedronato, o ibandronato e o ácido zoledrônico (zoledronato).

Nos estudos clínicos randomizados que utilizaram os BF associados ao cálcio e à vitamina D, houve redução no risco de fratura vertebral na ordem de 40% a 70% e de fratura do quadril de 40% a 50%, dependendo do agente usado.

Os BF podem ser administrados oralmente, como o alendronato na dose de 70 mg/semana; o risedronato, na dose de 35 mg/semana ou 150 mg/mês; o ibandronato, na dose de 150 mg/mês. Estes podem ser administrados por via intravenosa, como o zoledronato na dose de 5 mg/ano e o ibandronato na dose de 3 mg a cada 3 meses. Quando administrados oralmente, deve-se ter cautela naqueles com doença esofágica ou com anormalidades esofágicas (anatômicas ou funcionais) que possam atrasar o trânsito do comprimido, também naqueles com incapacidade de seguir o regime da dosagem oral e com má absorção gastrointestinal (pós-procedimentos de *bypass* gástrico, doença celíaca, doença de Crohn e distúrbios infiltrativos).



A efetividade do tratamento da osteoporose é avaliada pela capacidade de prevenir fratura ou de reduzir o número de novas fraturas.

Estudos na população geriátrica demonstraram que o alendronato nas mulheres de 75 anos ou mais, num período médio de 2,9 anos, reduziu o risco de novas fraturas vertebrais em 38%. Estudos com o risedronato em mulheres de 80 anos ou mais demonstraram redução de 44% no risco de fratura vertebral, sem diferença significativa quanto a fratura não vertebral. Além disso, o risedronato em mulheres com osteoporose estabelecida e idade até 100 anos reduziu 46% fraturas de quadril. O ibandronato em mulheres idosas, depois de 3 anos de tratamento, reduziu somente as fraturas vertebrais, na ordem de 59%. O zoledronato, considerado o BF mais potente, esteve associado a redução na incidência de fraturas vertebrais (70%), fraturas de quadril (40%) e fraturas não vertebrais (25%) após 3 anos de tratamento.

Referente à segurança dos BF, os orais são contraindicados aos pacientes com a taxa de filtração glomerular abaixo de 35 mL/min/1,73 m² e, também, pacientes com hipocalcemia. Para reduzir as complicações gástricas e esofágicas, assim como para aumentar a biodisponibilidade dos BF orais, recomenda-se que sejam administrados com um copo cheio d'água, em jejum matinal, e pelo menos 30 minutos antes de uma refeição ou de outros medicamentos (para o ibandronato, aguardar 60 minutos). Deve-se orientar a evitar o decúbito por pelo menos 30 minutos.



Os efeitos gástricos dos BF podem inclusive influenciar a baixa adesão a eles, então as recomendações quanto às suas administrações devem ser seguidas corretamente.

Os BF podem causar reações de fase aguda em até 30% dos pacientes que receberam a primeira dose do zoledronato. Estas são caracterizadas por febre e dores muscular e articular (sintomas conhecidos como *influenza-like*), que

podem durar vários dias. O acetaminofeno pode ser recomendado de 1 a 2 horas antes da dose do zoledronato visando à redução daqueles sintomas.

Os BF intravenosos são preferidos nos casos de limitações gastrointestinais, apesar de estarem associados a um maior número de efeitos adversos, como as reações *influenza-like* e as dores muscular ou articular. Como o zoledronato é excretado por via renal, orienta-se ter cuidado com o uso concomitante de medicamentos que afetem a função renal, como os diuréticos e as drogas nefrotóxicas, a exemplo dos anti-inflamatórios não esteroides. Também cuidado no caso de risco de desidratação e não usar em paciente com filtração glomerular abaixo de 35 mL/min/1,73 m².

Devido ao uso prolongado dos BF e aos seus acúmulos ósseos, algumas complicações foram reportadas. Apesar da relação causal ainda pouco clara, o uso prolongado dos BF esteve associado à supressão excessiva da remodelação óssea, à osteonecrose de mandíbula e à fratura atípica do fêmur.

Complicações associados ao uso prolongado dos bisfosfonatos

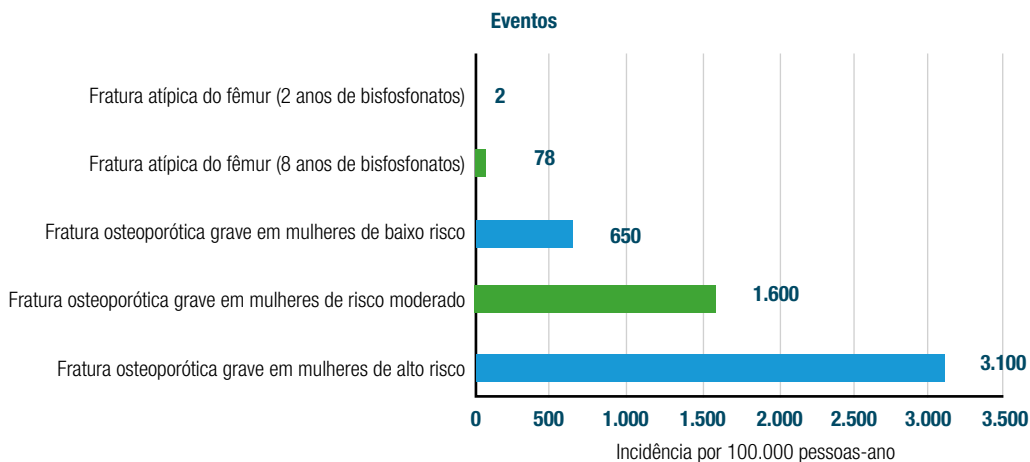
Fratura atípica de fêmur

São fraturas por estresse ou por insuficiência que ocorrem no eixo femoral (ao longo da diáfise femoral, abaixo do trocânter menor e proximal ao alargamento supracondilar).

As fraturas subtrocantéricas e diafisárias são responsáveis por 4% a 10% de todas as fraturas de fêmur, mas apenas uma minoria são FFA. Estas podem ocorrer em pessoas que estão ou não em tratamento para osteoporose. Ao menos metade dos FFA ocorre em pessoas não expostas a BF. Sabe-se que a incidência de FFA da região subtrocantérica pode aumentar com o uso dos BF por mais de 5 anos e que a maioria (80% a 85%) ocorreu durante o uso de alendronato, provavelmente devido ao seu uso mais frequente quando comparado a outros BF. Não há, até o momento, nenhuma evidência causal direta ligando o uso de BF à ocorrência de FFA, embora o número de relatos de casos, séries de casos e análises de coorte demonstrando uma associação venha crescendo.

Apesar do aumento da incidência de FFA durante o uso dos BF, para indivíduos de risco alto e moderado, o risco de ocorrer uma FFA é muito ofuscado pelo benefício em reduzir fratura obtido com a terapia com os BF. Num estudo canadense, o risco de fratura de quadril ao longo da vida foi de 1 fratura em 8 mulheres, e a terapia com BF em indivíduos de alto risco reduziu esse risco em 20% a 50% ao longo de 3 anos. Se os BF fossem fornecidos a pacientes de alto risco e que apresentaram fratura vertebral, cerca de 1.000 fraturas não

vertebrais e 2.300 fraturas vertebrais clínicas seriam evitadas por 100.000 pessoas-ano de tratamento. Para uma população de risco moderado (escore T de colo do fêmur < -2,0), haveria cerca de 700 fraturas não vertebrais e 1.000 fraturas vertebrais clínicas evitadas por 100 mil pessoas-ano com o tratamento. No entanto, para pacientes com baixo risco de fratura, a relação risco-benefício entre BF e FFA recomendaria somente a suplementação com cálcio e vitamina D e modificação do estilo de vida (Gráfico).



Risco de fraturas osteoporóticas e fraturas atípicas do fêmur

Adaptado de Brown JP et al., 2014.

A ocorrência da FFA é possivelmente explicada pelo bloqueio da atividade osteoclástica nos locais de remodelação óssea, o que acarreta supressão aumentada do turnover ósseo e acúmulos de microdanos não reparados.

O diagnóstico deste tipo de fratura é feito com base na presença de ao menos 4 dos 5 critérios estabelecidos no Quadro ao lado. Os fatores de risco relacionados são o início dos BF em pacientes mais jovens; o uso de corticosteroides por mais de 6 meses; o uso de inibidores da bomba de prótons; o tratamento prévio com anti-reabsortivo ósseo; a presença de artrite reumatoide; a hipovitaminose D (25OHD₃ < 16 ng/mL). Em cerca de 70% dos casos, ocorre dor na coxa ou na virilha várias semanas ou meses antes da FFA.

Para a confirmação diagnóstica, são recomendadas a radiografia do fêmur, a cintilografia óssea e a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada óssea – estas últimas apresentando maiores sensibilidade e especificidade para os estágios precoces da FFA.

Critérios para o diagnóstico de fratura atípica subtrocantérica

A fratura deve estar na diáfise femoral, distal ao trocânter menor. Devem estar presentes ao menos 4 dos 5 critérios maiores a seguir. Os critérios menores não são necessários para o diagnóstico

Critérios maiores

- Estar relacionada a trauma de baixa energia, como queda da própria altura
- O traço se inicia no córtex lateral e tem trajeto substancialmente transversal, embora possa se tornar oblíquo medialmente
- Fraturas completas acometem ambos os córtex. Fraturas incompletas acometem apenas o córtex lateral
- Não cominutiva ou minimamente cominutiva
- Espessamento cortical focal na face lateral é junto ao local de fratura

Critérios menores

- Diáfise com espessamento cortical difuso
- Sintomas prodrômicos unilaterais ou bilaterais de dor vaga na virilha ou coxa
- Acometimento bilateral
- Consolidação tardia

Adaptado de Shane E et al., 2014.

Osteonecrose de mandíbula

Trata-se de uma condição de exposição óssea ou de osso necrótico na região maxilofacial, sem melhora após 8 semanas. Embora a sua incidência em pacientes com osteoporose seja muito baixa, cerca de 0,001% a 0,01%, na população de pacientes oncológicos é mais alta (0,5% a 4,6%).

Vários fatores de risco para a osteonecrose de mandíbula (ONM) têm sido apontados:

- Potência do BF utilizado
- Duração da terapêutica (após 2 anos aumenta o risco)
- Procedimento cirúrgico dentoalveolar
- Extração dentária
- Cirurgia periapical
- Implante dentário e cirurgia periodontal
- Doença oral ou higiene oral precária
- Insuficiência renal dialítica
- Anemia
- Idade avançada
- Imunossupressão
- Artrite reumatoide
- Diabetes
- Tabagismo
- Uso de corticoides

A grande maioria dos casos ocorre com os BF intravenosos, sendo que raramente aqueles orais levam a ONM, e, se esta ocorre, não há progressão e reverte na maioria das vezes com a sua descontinuação.

Os mecanismos sugeridos são a supressão excessiva da remodelação óssea, a inflamação mediada por citocinas, a ação antiangiogênica (redução do fluxo sanguíneo) e a toxicidade da mucosa (aumento de bactérias). Para o diagnóstico se considera a avaliação clínica baseada na história e no exame físico do paciente e na presença de todas as características a seguir:

1. Tratamento atual ou anterior com BF
2. Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de um trato intraoral ou seio extraoral na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas
3. Ausência de história prévia de radioterapia nos maxilares ou de doença metastática óbvia nos maxilares

Os exames de imagem auxiliam principalmente quando há sintoma sem exposição óssea. A radiografia panorâmica pode detectar a ONM, porém, numa fase precoce, somente a cintilografia óssea, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética ou o PET

scan detectam alterações ósseas. De acordo com os sintomas clínicos e os achados radiográficos, a ONM pode ser categorizada em 4 estágios. Os estágios 1 a 3 incluem o osso exposto e/ou necrótico, enquanto o estágio 0 inclui aqueles sem evidência de osso necrótico, mas com achados clínicos, alterações radiográficas e sintomas inespecíficos.

Fibrilação atrial

Foi relatada no estudo HORIZON, porém não encontrada em outros estudos com zoledronato. Uma metanálise encontrou um risco aumentado de fibrilação atrial (FA) entre os usuários de BF orais e intravenosos; recomendam-se, assim, certa cautela e monitoramento dos pacientes idosos e com doença cardiovascular preexistente.

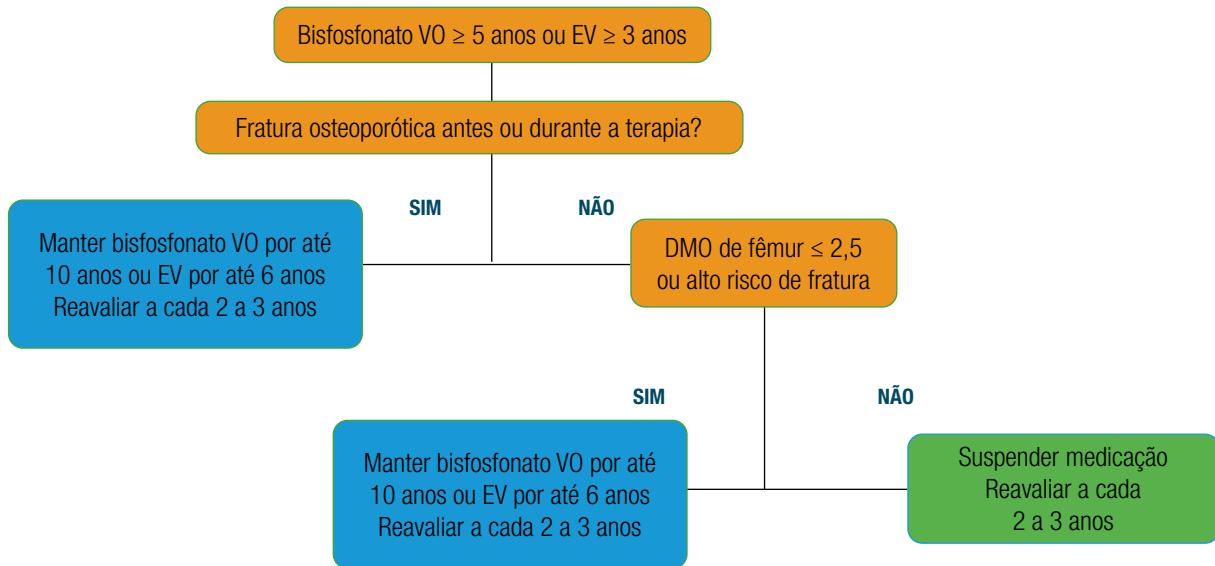
Interrupção no uso dos bisfosfonatos

Pelos potenciais efeitos colaterais dos BF e pelo tempo geralmente prolongado do seu uso e, portanto, acúmulos nos ossos, recomenda-se, segundo diferentes diretrizes, uma pausa na sua utilização após determinado tempo, a depender de possibilidade ou não, conforme o risco de fraturar.

O uso do alendronato por mais de 5 anos não diminui significativamente o risco de fratura, exceto quando presente fratura vertebral clinicamente diagnosticada. A análise *post hoc* do estudo Flex (*Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension*) revelou que as fraturas não vertebrais foram reduzidas naqueles tratados com alendronato por 10 anos (em comparação com aqueles tratados por 5 anos), mas somente quando o escore T do colo do fêmur permaneceu abaixo de -2,5 após 5 anos de terapêutica ou quando presente a fratura vertebral.

No estudo de extensão HORIZON (*The Effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial – PFT*) se observou uma redução significativa no risco de fratura vertebral, mas nenhuma diferença no risco de fraturas não vertebral e do quadril quando o zoledronato foi utilizado por 6 anos comparado aos 3 anos anteriores. Assim, quando presentes um baixo ou moderado risco de fratura, um período de suspensão dos BF (“férias”) pode ser considerado após 3 a 5 anos de terapêutica oral ou após 3 doses de zoledronato. Para aqueles com maior risco de fratura e com escore T igual ou menor a -2,5, o período de suspensão do BF oral pode ser considerado após 10 anos de uso, ou após 6 doses do zoledronato.

Algoritmo de recomendações sobre o uso prolongado de bisfosfonatos



Recomendações para tempo de tratamento com bisfosfonatos

Adaptado de Adler RA *et al.*, 2016.

Conclusão

Pela relevância clínica das fraturas por fragilidade, torna-se importante a utilização de fármacos que as reduzam. Os BF estão associados a reduções nos riscos de fratura vertebrais, não vertebrais e de quadril, assim

são considerados importantes estratégias no tratamento da osteoporose. Pelos potenciais riscos dos BF quando por tempo prolongado, interrupções no tratamento são orientadas, mas a depender de possibilidades ou não, conforme a gravidade para o risco de fraturar.

Referências bibliográficas

1. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16-35.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
3. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243-54.
4. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-38.
5. Boonen S, McClung MR, Eastell R, Fuleihan GE-H, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(11):1832-9.
6. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician.* 2014;60(4):324-33.
7. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldairy LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2020 - Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020;26(5):564-70.
8. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23.



15

DENOSUMABE

Adriana Orcesi Pedro

Introdução

O tratamento farmacológico da osteoporose apresentou uma grande e importante evolução nas últimas duas décadas, com intensa atividade de pesquisa e grandes ensaios clínicos que demonstraram a eficácia de diversas opções para o tratamento da osteoporose e para a prevenção de fraturas. O denosumabe (Dmab) acrescentou uma nova e importante opção no arsenal de medicamentos antirreabsortivos para o tratamento da osteoporose.

O Dmab é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) com grande afinidade e especificidade ao ligante do fator do ativador do fator nuclear kappa B (RANK-L), citocina pertencente à família dos fatores de necrose tumoral (TNF). O Dmab mimetiza a osteoprotegerina (OPG), inibidor natural do RANK-L, bloqueando a ligação do RANK-L com o RANK, seu receptor natural na superfície dos osteoclastos e seus precursores, e dessa forma diminui a reabsorção óssea por meio da inibição da formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos, antes de alcançarem a matriz óssea. O Dmab, portanto, reduz a reabsorção óssea e aumenta a densidade e a resistência dos ossos corticais e trabeculares.

Entendendo seu mecanismo de ação de forma mais detalhada

O RANK ligante (RANK-L) é uma proteína expressa pelos osteoblastos e osteócitos que se liga ao receptor RANK e promove a diferenciação dos osteoclastos, sua função e sobrevivência. O RANK é expresso pelos osteoclastos e seus precursores e é ativado pela ligação com o RANK-L. A OPG, por sua vez, é uma proteína secretada pelos osteoblastos/osteócitos que inibe o RANK-L e, dessa forma, inibe a reabsorção óssea.

Funções do RANK ligante, RANK e osteoprotegerina

RANK-L

Proteína expressa pelos osteoblastos/osteócitos

Ligam-se ao receptor RANK e promovem diferenciação de osteoclastos, sua função e sobrevivência

RANK

Expresso pelos osteoclastos e seus precursores

Ativados pela ligação com RANK-L

OPG

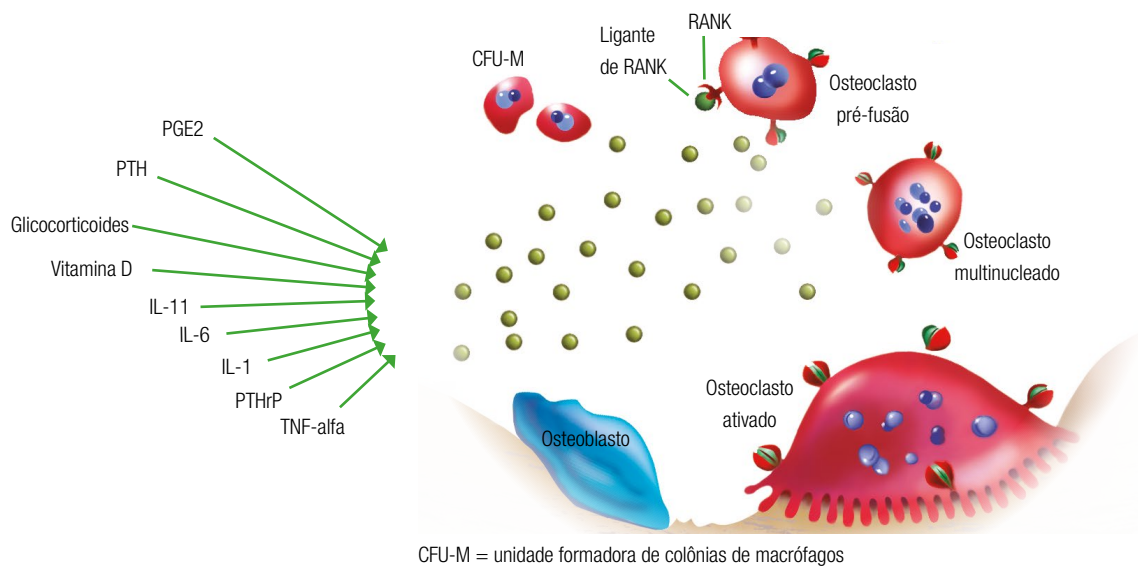
Proteína secretada pelos osteoblastos/osteócitos

Inibidor natural do RANK-L

Bloqueia a ligação RANK-L ao RANK e equilibra o remodelamento ósseo

Adaptado de Boyle WJ *et al.*, 2003.

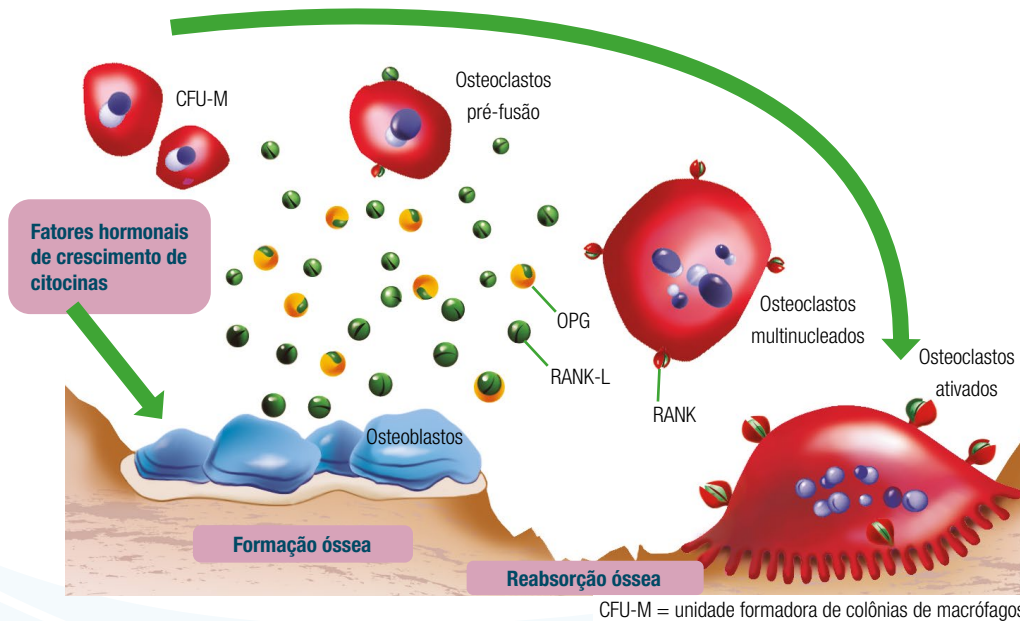
Muitos fatores estimulam a expressão do RANK-L no osteoblasto, entre eles a vitamina D, as interleucinas, as prostaglandinas e o paratormônio. Para a ativação dos pré-osteoclastos (osteoclastos pré-fusão) em osteoclastos, é necessária a ligação do RANK, expresso na superfície dos osteoclastos, com o RANK-L, expresso na superfície dos pré-osteoclastos.



Muitos fatores estimulam a expressão do ligante de RANK no osteoblasto

Adaptada de Boyle WJ *et al.*, 2003.

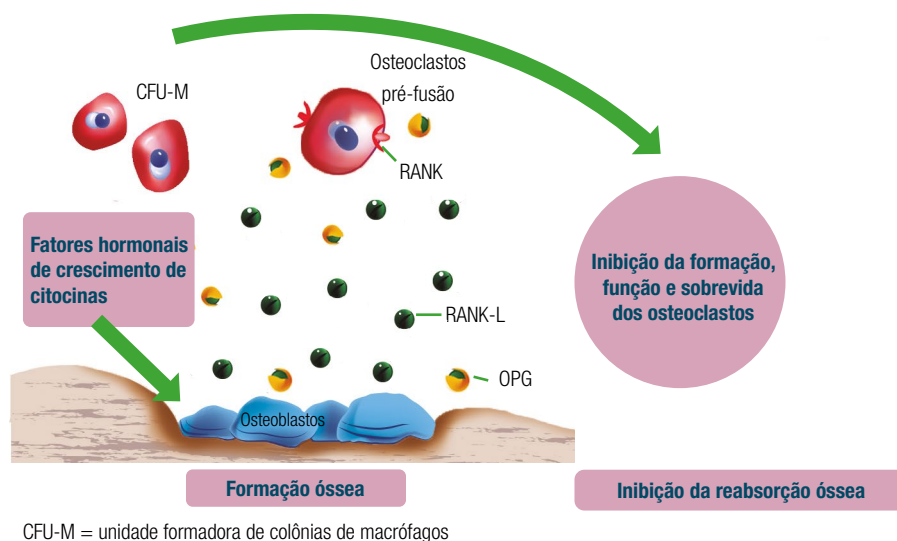
A ligação do RANK com o RANK-L, expresso na superfície dos pré-osteoclastos, permite que estes se unam e se transformem no osteoclasto maduro. O osteoclasto ativa sua “borda em escova” e fica pronto para começar a reabsorção do esqueleto.



A ligação do RANK-L ao RANK leva a reabsorção óssea

Adaptada de Boyle WJ *et al.*, 2003.

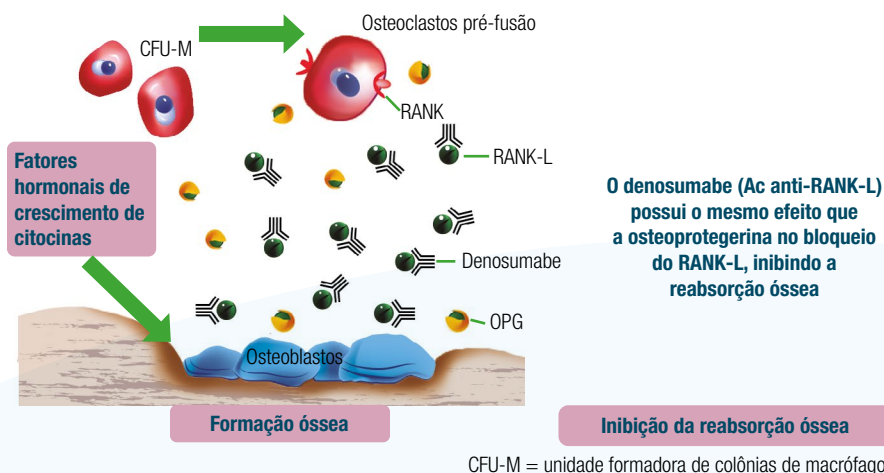
Quando os osteoblastos “entendem” que está na hora de parar a reabsorção, para evitar novas ligações entre RANK e RANK-L, passam a produzir a OPG que se liga ao RANK-L, impedindo novas ligações com os pré-osteoclastos, cessando a reabsorção. Quando o RANK-L é excedente à OPG, a reabsorção óssea pode se tornar excessiva, levando à osteoporose. Assim, a OPG é um receptor atrativo que impede a união do RANK-L ao RANK e inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos.



A osteoprotegerina é um receptor atrativo que impede a união do RANK-L ao RANK e inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos

Adaptada de Boyle WJ *et al.*, 2003.

O Dmab age como se fosse a OPG, ou seja, diminui e interrompe a reabsorção óssea.



Mecanismo de ação do denosumabe

Adaptada de Boyle WJ *et al.*, 2003.

Tem rápido início de ação, que pode ser comprovado pelo declínio do marcador bioquímico de remodelação óssea derivado do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, conhecido como CTX-plasmático. O CTX diminui mais de 80% 1 semana após a injeção de Dmab. Após 12 meses, a densidade mineral óssea (DMO) pode estar de 1% a 7% maior, de acordo com o sítio esquelético avaliado.

O Dmab é composto unicamente de aminoácidos e carboidratos, como imunoglobulina nativa, e não se prevê que sejam eliminados por meio de mecanismos metabólicos hepáticos (como enzimas do citocromo P450, ou CYP). Tomando-se por base os dados não clínicos, prevê-se que a eliminação do Dmab seguirá as vias de eli-

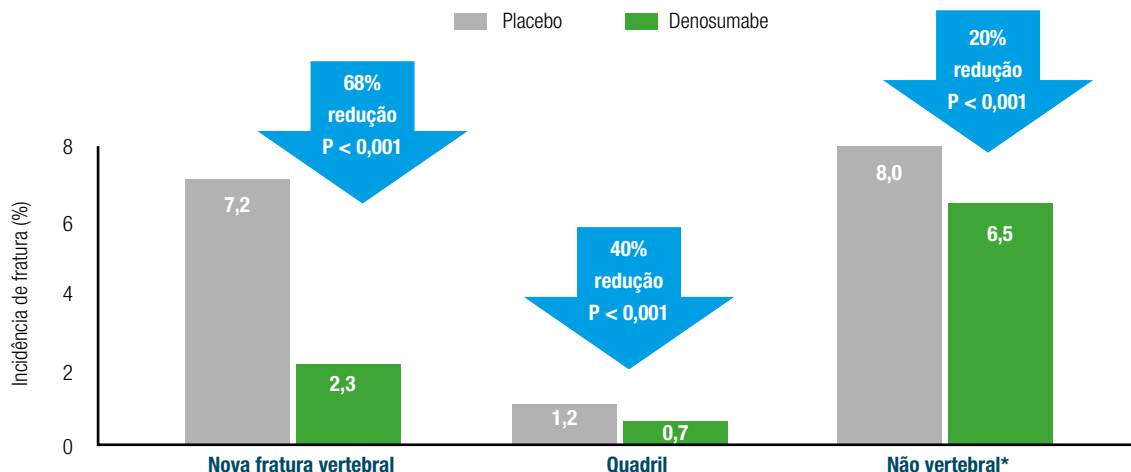
minação da imunoglobulina, resultando em degradação para pequenos peptídios e aminoácidos individualizados. Dessa forma, poderá ser utilizado em pacientes com insuficiência renal, sem necessidade de ajuste de dose.

Eficácia

Os estudos pivotais que avaliaram a eficácia do Dmab mostraram redução significativa de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. O ensaio clínico pivotal fase III, randomizado e multicêntrico, o estudo FREEDOM (Fracture REDuction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months), randomizou

7.808 mulheres de 60 a 90 anos ($72 \pm 5,2$) e escore T entre -2,5 e -4,0 (coluna lombar ou fêmur), submetidas a tratamento com denosumabe (60 mg subcutâneo a cada 6 meses por 36 meses) ou placebo. Nesse estudo, observou-se um aumento significativo e sustentado da

DMO em todos os sítios medidos, diminuição dos marcadores da remodelação óssea e redução significativa da incidência de fraturas vertebrais radiográficas no grupo intervenção (68%), não vertebrais (20%) e de quadril (40%) (nível de evidência: A).

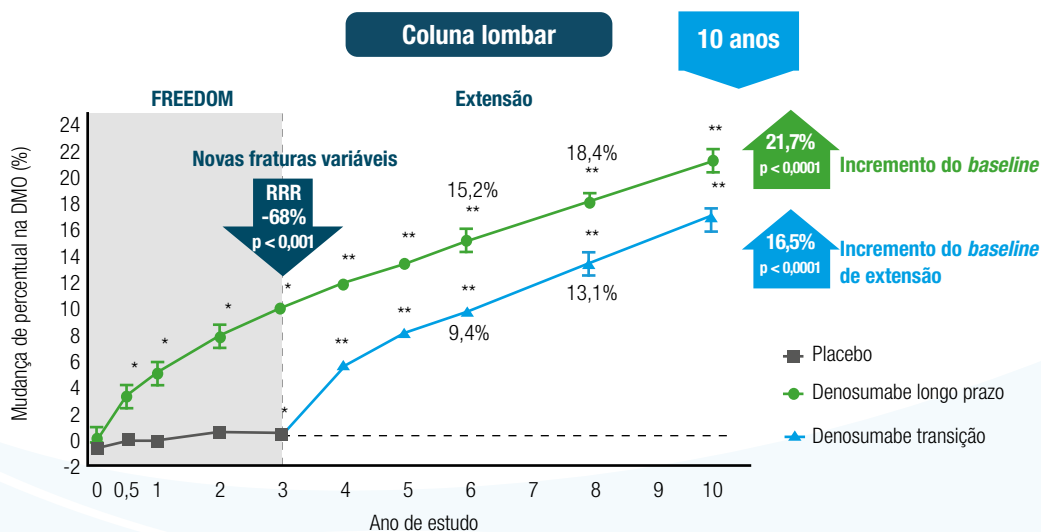


Incidência de fratura após 36 meses: denosumabe versus placebo. Dados do estudo FREEDOM

* Todas são fraturas não vertebrais. Entretanto, fraturas no crânio, face, mandíbula, metacarpo, dedos ou dedos dos pés foram excluídos por não estarem associadas a diminuição da densidade mineral óssea. Fraturas patológicas e aquelas associadas a trauma grave também foram excluídas. Adaptada de Cummings SR *et al.*, 2009.

A extensão do estudo FREEDOM de duração de até 10 anos com Dmab demonstrou um bom perfil de segurança e manutenção de baixos índices de fraturas osteoporóticas (nível de evidência: A). Mesmo após 10 anos de tratamento, foram observados ganhos contínuos de DMO da coluna lombar e quadril (21,7 e 9,2%, respecti-

vamente), bem como redução de fraturas, com o mesmo perfil de segurança descrito previamente, inclusive em pacientes com disfunção renal. No grupo que utilizou placebo nos 3 primeiros anos de estudo e após esse período trocou para Dmab, foi observado um ganho de DMO de 16,5% na coluna lombar e 7,4% no quadril total.



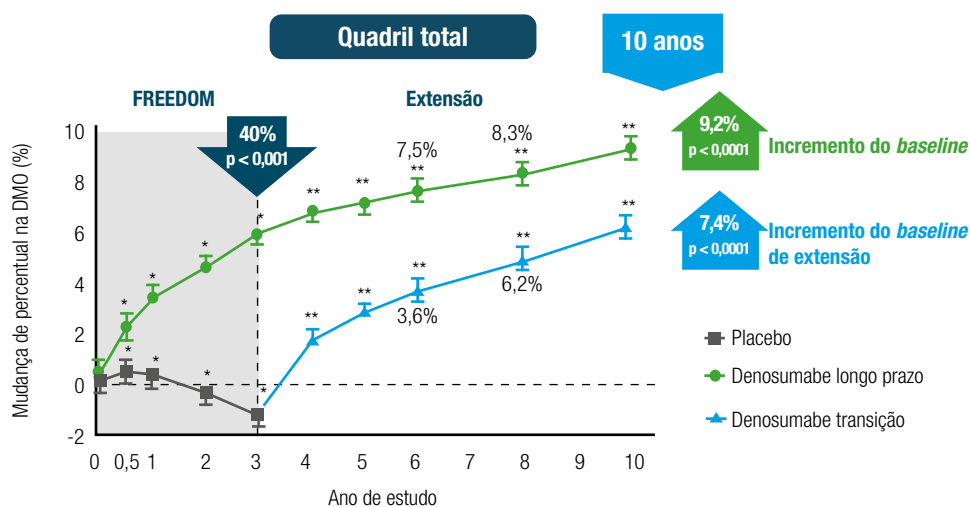
Efeitos do tratamento com denosumabe sobre a densidade mineral óssea da coluna lombar. Aumento de 21,7% da densidade mineral óssea na coluna lombar com redução sustentada da incidência de fraturas vertebrais ao longo de 10 anos. Dados e extensão do estudo FREEDOM

Os dados da densidade mineral óssea correspondem às médias da coluna lombar e a intervalos de confiança de 95%.

* p < 0,05 versus período basal do FREEDOM.

** p < 0,05 versus períodos basais do FREEDOM e da extensão.

Adaptada de Bone HG *et al.*, 2017.



Efeitos do tratamento com denosumabe sobre a densidade mineral óssea do quadril. Aumento de 9,2% da densidade mineral óssea de quadril com redução sustentada da incidência de fratura ao longo de 10 anos. Dados e extensão do estudo FREEDOM

Os dados da densidade mineral óssea correspondem às médias do quadril e a intervalos de confiança de 95%.

* $p < 0,05$ versus período basal do FREEDOM.

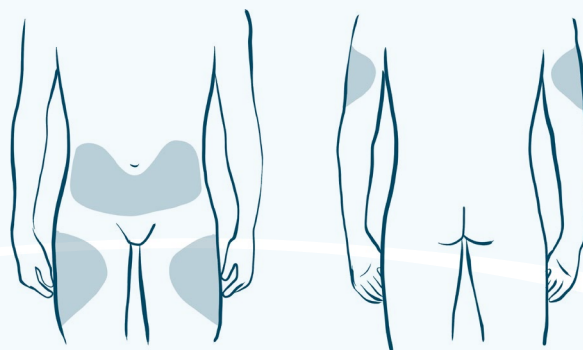
** $p < 0,05$ versus períodos basais do FREEDOM e da extensão.

Adaptada de Bone HG *et al.*, 2017.

Indicação terapêutica

- Osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa. Nessas mulheres, o Dmab aumenta a DMO e reduz a incidência de fraturas de quadril, de fraturas vertebrais e não vertebrais
- Perda óssea em pacientes submetidos a tratamentos de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal. Nos pacientes com câncer de próstata, Dmab reduz a incidência de fraturas vertebrais
- Osteoporose em homens
- Osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides recém-iniciada ou sustentada, tanto em homens quanto em mulheres sob risco aumentado de fratura
- O Dmab pode ser utilizado na falha, intolerância ou contra-indicação aos bisfosfonatos orais e em situações especiais em primeira linha de tratamento, como pacientes com disfunção renal

A apresentação consiste em solução injetável de 60 mg/mL em embalagem com 1 seringa preenchida de 1 mL. Não agitar excessivamente antes do uso. Não requer medida específica prévia ao início do tratamento. Os melhores locais para aplicar a injeção são a parte superior das coxas e o abdome. A área externa dos braços também pode ser utilizada, conforme ilustrado a seguir. A administração deve ser feita por uma pessoa adequadamente treinada em técnicas de injeção. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.



Posologia

O Dmab (Prolia® 60 mg – Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.) é administrado através de injeção subcutânea semestral. O produto deve ser armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C). Convém proteger da luz e não congelar.

Aplicação do denosumabe. Os melhores locais para aplicar a injeção são a parte superior das coxas, o abdome e a área externa dos braços. Administrado através de injeção subcutânea semestral. Apresentação: solução injetável de 60 mg/mL, em embalagem com 1 seringa preenchida de 1 mL. Não agitar excessivamente antes do uso. A administração deve ser feita por uma pessoa adequadamente treinada em técnicas de injeção

Adaptada da bula de Prolia®, aprovada pela Anvisa em 2018.

Contraindicações

É contraindicado a pacientes que apresentam hipocalcemia e hipersensibilidade significativas. É preciso ressaltar que, em pacientes com disfunção renal, o Dmab se mostrou eficaz e seguro, sem necessidade de ajustes de dose, já que não tem eliminação glomerular. A hipocalcemia deve ser avaliada e corrigida antes do início do tratamento. Precauções devem ser tomadas quanto ao uso em situações clínicas de infecções sérias, incluindo infecções cutâneas; reações anafiláticas; dermatites, erupções cutâneas e eczema.

Reações adversas

Não foi observado aumento no risco de neoplasia, doença cardiovascular ou atraso na consolidação de fraturas, porém foram observados os seguintes eventos adversos como o uso do Dmab:



- Hipocalcemia, que deverá ser corrigida antes do início da terapia
- Infecções graves, incluindo infecções de pele. Caso ocorra, os pacientes deverão ser aconselhados a procurar atenção médica imediata, se houver sinais ou sintomas de infecção, incluindo a celulite
- Dermatites, erupções cutâneas e eczema
- Dor óssea, articular e/ou muscular
- Raros casos de fratura atípica de fêmur e osteonecrose de mandíbula foram observados

Adesão

O estudo DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) avaliou a aderência, a preferência e a satisfação em relação ao uso do Dmab comparado ao uso do alendronato (ALN) utilizado por via oral semanalmente. O estudo envolveu 250 mulheres na pós-menopausa acima de 55 anos com escores T < -2,0 até > -4,0 na coluna, no quadril e no colo do fêmur. A análise final desse estudo cruzado e randomizado de 2 anos observou que mulheres na pós-menopausa com osteoporose foram mais aderentes e persistentes no tratamento com Dmab subcutâneo semestralmente quando comparado ao uso de ALN por via oral, semanalmente. Após receberem ambos os tratamentos, as mulheres relataram maior satisfação com o Dmab injetável e o preferiram quando

comparado ao uso de ALN. A adesão para o primeiro ano de uso foi de 88% para Dmab e 77% para ALN oral (0,54 [IC 95%: 0,31, 0,93; p = 0,026]). Pacientes reportaram aumento da satisfação, preferência e mais percepções positivas com o tratamento com Dmab. A preferência pela forma do tratamento pode influenciar a persistência e a adesão à terapia, as quais são características importantes na abordagem de uma condição crônica que requer tratamento em longo prazo.

Descontinuação do tratamento

Os ganhos de DMO obtidos com o tratamento com Dmab são perdidos após a descontinuação da terapia, ou seja, o efeito terapêutico é reversível mediante interrupção. Isso porque o Dmab não é incorporado na matriz óssea, e a remodelação óssea não é suprimida após a descontinuação do tratamento, podendo ocasionar reversão dos benefícios obtidos durante o tratamento. Recentes publicações sugerem que a descontinuação do Dmab ocasione um efeito rebote, elevando os biomarcadores da remodelação óssea e diminuindo a DMO, podendo levar a um risco aumentado de múltiplas fraturas vertebrais, particularmente naqueles com histórico de fratura vertebral.

Recentemente, a European Calcified Tissue Society (ECTS) fez uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da interrupção do Dmab com a finalidade de elaborar uma recomendação para essa questão. Com base nos dados atuais, o Dmab não deve ser interrompido sem considerar um tratamento alternativo, a fim de evitar a perda rápida da DMO e um efeito rebote no risco de fratura vertebral.

Naqueles que ainda são considerados de alto risco para fratura, por exemplo, que ainda possuem baixa DMO definido pelo escore T < -2,0 ou escore T < -2,5 ou com múltiplas fraturas vertebrais ou um alto escore de risco para fratura, é aconselhável continuar o tratamento com Dmab por até 10 anos e, nessa ocasião, fazer uma única infusão de ácido zoledrônico, embora isso possa não impedir completamente a perda óssea porque é dada em um momento em que a remodelação óssea ainda é baixa. A alternativa é iniciar e manter, por 1 ou mais anos, o tratamento com bisfosfonatos orais. Estudos em andamento darão mais informações sobre o regime ideal de tratamento com bisfosfonatos após a descontinuação do Dmab.

Em pacientes de alto risco que desejam interromper o uso de Dmab após 5 anos, devem-se recomendar: 5 anos

de tratamento com bisfosfonatos orais ou 3 anos de bisfosfonato intravenoso ou teriparatida. Pode-se esperar diminuição da DMO, especialmente em sítios corticais, quando o Dmab é seguido por teriparatida, mas não se sabe se isso poderá ocasionar um risco aumentado de fratura.

Quando o risco de fratura após 5 anos de tratamento com Dmab for considerado baixo e a DMO aumentar (escore T > -2,0) ou escore T > -2,5, a descontinuação do tratamento com Dmab pode ser considerada. Também nesses casos estará recomendado o uso de bisfosfonatos para reduzir ou prevenir o efeito rebote da remodelação óssea. Como o regime ideal de tratamento com bisfosfonato após uso de Dmab ainda não está estabelecido, o uso de Dmab contínuo por até 10 anos também poderá ser considerado nesse grupo de baixo risco, até que os resultados de ensaios clínicos em andamento se tornem disponíveis.

Após a suspensão do Dmab, devemos iniciar outro antirreabsortivo, preferencialmente um fármaco que

apresente efeito residual, como os bisfosfonatos. O período ideal para iniciar o outro antirreabsortivo ainda não é bem estabelecido. Com base em série de casos, alguns autores têm sugerido iniciar ácido zoledrônico 8 meses após a última dose do denosumabe, ou seja, 2 meses de atraso da dose que deveria ser aplicada.

Conclusão

O Dmab é uma das opções terapêuticas efetivas, evidenciando redução significativa de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, além de demonstrar segurança para pacientes com osteoporose e alto risco de fratura, com uma adequada taxa de aderência ao tratamento. A descontinuação do tratamento com Dmab pode levar à reversão dos benefícios obtidos na DMO e aumento do risco de fratura; nesse caso, deve-se considerar a troca para outro tratamento da osteoporose.

Dados sobre denosumabe

Dmab: anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao ativador do receptor do fator nuclear-ligante B (RANK-L)

Modo de ação

Mimetiza a OPG, inibidor natural do RANK-L, impedindo a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos antes de alcançarem a matriz óssea

Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa e homens

Perda óssea em pacientes submetidos a tratamentos de câncer de próstata ou de mama

Osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides recém-iniciada ou sustentada, tanto em homens quanto em mulheres sob risco aumentado de fratura

Posologia

Aplicação subcutânea de 60 mg, semestralmente

Contraindicações

Pacientes que apresentam hipercalcemia e hipersensibilidade significativa

Efeitos adversos

Não foram observados aumento no risco de neoplasia, doença cardiovascular ou atraso na consolidação de fraturas

Hipocalcemia, infecções graves, dermatites, erupções cutâneas e eczema, dor óssea articular e/ou muscular

Contraindicações

Se o tratamento antirreabsortivo com Dmab for interrompido, um período de tratamento com outro agente antirreabsortivo deve ser considerado para preservar os ganhos na DMO e redução do risco de fratura

Referências bibliográficas

1. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomized FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-23.
2. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423(6937):337-42. Cummings SR, McClung MR, Christiansen C. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res.* 2008.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
4. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317-26.
5. Prolia. [Bula]. Juncos: Amgen Manufacturing Limited; 2018.
6. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11-7.

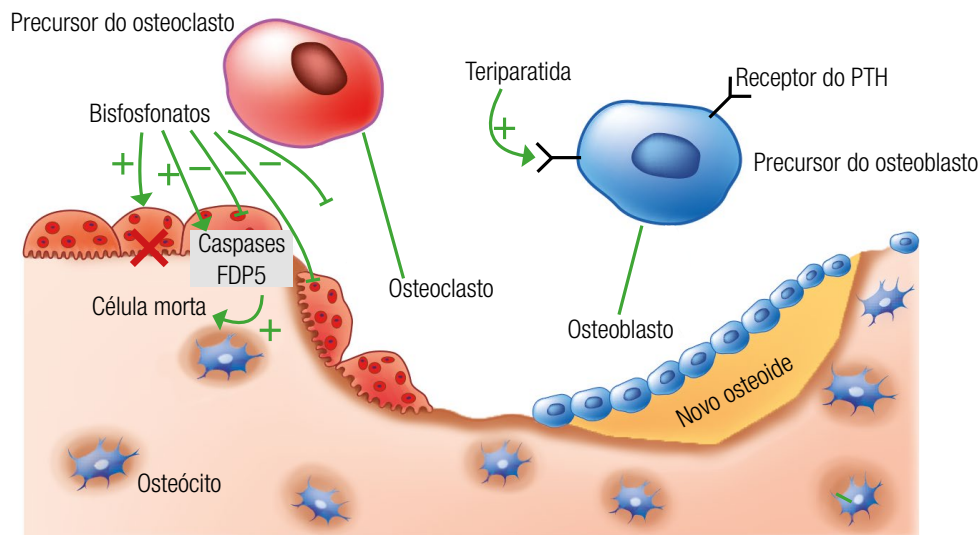
16

TERIPARATIDA

Mariana Ortega Perez
Rosa Maria Rodrigues Pereira

Introdução

A teriparatida é um composto recombinante sintético formado pela sequência dos primeiros 34 aminoácidos que compõem a cadeia do hormônio da paratireoide (fragmento 1-34 N-terminal do PTH). Essencialmente, a teriparatida é um agente com propriedades anabólicas, cujos principais efeitos ocorrem por meio da sua ação em receptores específicos encontrados na membrana dos osteoblastos (Figura a seguir).



Mecanismo de ação da teriparatida: ação em receptores específicos encontrados na membrana dos osteoblastos; e comparação do mecanismo de ação da teriparatida e bisfosfonatos

A teriparatida estimula a formação óssea e leva a um incremento da densidade mineral óssea (DMO), especialmente na região da coluna, maior do que aquele observado com os bisfosfonatos. Interessantemente, a formação óssea é acompanhada por um ganho na microarquitetura óssea, com maior conectividade trabecular e maior espessura cortical, conforme foi observado em estudos com histomorfometria óssea.



A teriparatida é indicada em casos de osteoporose na pós-menopausa, na osteoporose induzida por glicocorticoide e na osteoporose em homens, especialmente nos pacientes com alto risco de fratura vertebral ou na falha do tratamento com antirreabsortivo.

A segurança e a eficácia da teriparatida foram avaliadas em ensaios clínicos randomizados e em estudos observacionais. Esses estudos demonstraram que a teriparatida é bem tolerada, reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, bem como aumenta a DMO e os marcadores de remodelação óssea, especialmente os marcadores de formação óssea, em pacientes com osteoporose.

Mecanismo de ação da teriparatida

A absorção da teriparatida é rápida, com uma biodisponibilidade de cerca de 95%. A concentração sérica máxima é alcançada em aproximadamente 30 minutos após a sua administração subcutânea. A teriparatida tem uma meia-vida curta de 1 hora, tempo necessário para a sua absorção no local da injeção. Após o pico de concentração sérica, ocorre uma rápida redução dos seus níveis por meio da depuração hepática e extra-hepática:



Absorção.....	Rápida
Biodisponibilidade.....	95%
Concentração sérica máxima.....	30 min após administração
Meia-vida.....	Curta = 1 hora
Depuração.....	Hepática e extra-hepática



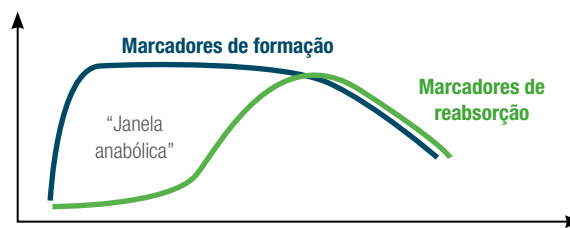
Tanto a teriparatida quanto o PTH endógeno atuam em receptores específicos presentes na superfície dos osteoblastos e células tubulares renais. Classicamente, o PTH endógeno em doses altas e constantes leva a um aumento da osteoclastogênese, com aumento da reabsorção óssea, por estimular o sistema receptor ativador do fator nuclear kappa-ligante (RANK-L)/RANK/osteoprotegerina (OPG), como ocorre no hiperparatireoidismo. Paradoxalmente, o PTH em doses baixas e intermitentes, como é administrada a teriparatida na dose de 20 µg subcutânea diariamente, estimula os osteoblastos, levando à formação óssea.

Mecanismo de ação do PTH baseado nas doses administradas

PTH endógeno

Altas doses e constante	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoclastogênese • Reabsorção óssea
Doses baixas e intermitentes (20 µg subcutânea diariamente)	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula os osteoblastos • Maior formação óssea

Nos osteoblastos, a ligação do PTH 1-34 ao seu receptor ativa algumas vias de sinalização, como a adenilato ciclase e a fosfolipase, levando à formação de AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), com um aumento subsequente do influxo de cálcio para o interior do osteoblasto, ativação de osteoblastos, redução da apoptose de osteoblastos e aumento da formação óssea. Além disso, nos osteoblastos ativados ocorre a produção de OPG, a qual se liga ao RANK-L e evita a ligação RANK-RANK-L, regulando a reabsorção óssea.



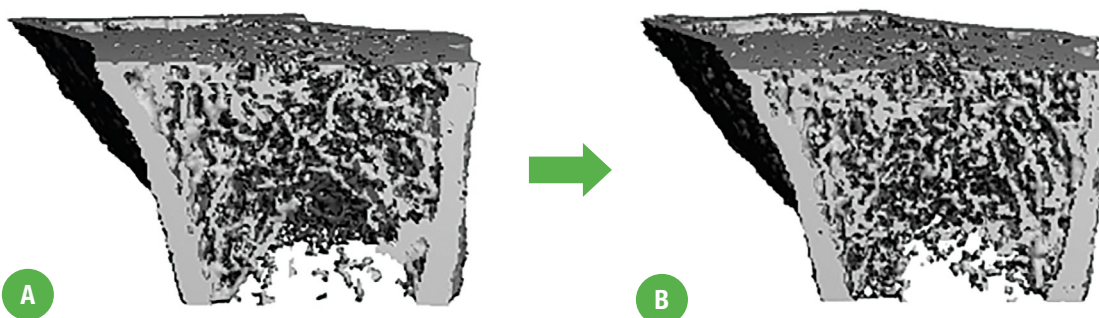
Uso de teriparatida e marcadores de formação e reabsorção óssea

O uso da teriparatida leva a um aumento inicial dos marcadores de formação óssea antes do aumento dos marcadores de reabsorção óssea, levando à chamada “janela anabólica”, isto é, o período de alguns meses em que a formação óssea é maior que a reabsorção óssea (**Gráfico**). As mudanças iniciais nos parâmetros de formação óssea, em detrimento dos de reabsorção, refletem o ganho na DMO e incremento da microarquitetura óssea com o uso da teriparatida. Particularmente

quanto à microarquitetura óssea, demonstrou-se que a teriparatida promove aumento do número e espessura das trabéculas ósseas e redução da separação trabecular, levando a um aumento da conectividade óssea.

Ação da teriparatida e dos seus efeitos no tecido ósseo

Ação	Teriparatida
Função	Formação óssea
Efeito primário	Atividade osteoblástica
DMO	Ganho de massa óssea
Volume ósseo	Aumento do volume ósseo
Microarquitetura trabecular:	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do número e da espessura das traves ósseas • Redução da separação trabecular (conectividade óssea)
Microarquitetura cortical	Aumento da espessura cortical



Reconstrução 3D do rádio distal avaliado por HR-pQCT (tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução) de uma paciente com osteoporose na pós-menopausa, em uso de teriparatida, no *baseline* (A) e após 2 anos de tratamento (B) (Tabela a seguir)

Parâmetros de densidade volumétrica e microarquitetura da região de rádio avaliados pela HR-pQCT (tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução) de paciente com osteoporose na pós-menopausa, em uso de teriparatida, no *baseline* e após 12 meses de tratamento.

HR-pQCT – rádio distal	Baseline	12 meses	Diferença (%)
DMO volumétrica trabecular (mg HA/cm ³)	71	81	+14,6
DMO volumétrica cortical (mg HA/cm ³)	874	856	-2,0
Número de trabéculas (1/mm)	0,89	0,97	+9,3
Espessura trabecular (mm)	0,066	0,070	+4,8
Separação trabecular (mm)	1,00	0,963	-9,4
Espessura cortical (mm)	0,69	0,69	0

Indicações do uso de teriparatida

O uso da teriparatida é bem estabelecido na osteoporose pós-menopausa, na osteoporose induzida por glicocorticoide e na osteoporose em homens.

A teriparatida pode ser utilizada preferencialmente nas situações numeradas ao lado:

Indicações preconizadas para o uso de teriparatida

Osteoporose na pós-menopausa, osteoporose induzida por glicocorticoide, osteoporose em homens

Osteoporose grave

Falha a outras terapias

Outras

- 1 Múltiplas fraturas vertebrais
- 2 Escore T \leq -3,0 na região da coluna
- 3 Falha terapêutica ao uso de bisfosfonatos
- 4 Fratura atípica com o uso de bisfosfonatos (Quadro)

- Múltiplas fraturas vertebrais

- T \leq -3,0 em região de coluna

- Resposta inadequada ao uso de bisfosfonatos

- Após ocorrência de fratura atípica de fêmur por bisfosfonatos

Em relação à dose ideal, o estudo proposto por Neer *et al.*, inicialmente previsto para 3 anos, foi interrompido após 19 meses de uso da medicação e mostrou que não houve diferenças entre os efeitos terapêuticos da teriparatida nas doses de 20 ou 40 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Sendo assim, foi estabelecida uma dose de 20 $\mu\text{g}/\text{dia}$ por um período de 18-24 meses de uso. Esse estudo incluiu 1.637 mulheres na pós-menopausa com fraturas vertebrais e média de idade de 70 anos, que foram randomizadas para receber teriparatida (20 ou 40 $\mu\text{g}/\text{dia}$) ou placebo. Após um período médio de 19 meses, o grupo que recebeu teriparatida teve um aumento de DMO em região de coluna de 9,7% (20 $\mu\text{g}/\text{dia}$) e 13,7% (40 $\mu\text{g}/\text{dia}$), tendo sido observada pequena redução na DMO em região em rádio, como esperado pelos efeitos do PTH em osso cortical. A redução do risco de fratura vertebral foi vista em 65% (20 $\mu\text{g}/\text{dia}$) e 69% (40 $\mu\text{g}/\text{dia}$), em comparação com 14% no grupo placebo.

Já em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide, um estudo comparando 18 meses de uso de teriparatida *versus* alendronato observou que o grupo teriparatida apresentou aumento da DMO de 7,2% na coluna e 3,8% no fêmur total, ambos significativamente maiores que o observado no grupo alendronato. Além disso, houve menor incidência do número de fraturas vertebrais no grupo teriparatida *versus* alendronato (0,6% *versus* 6,1%, $p = 0,004$). Após 36 meses de seguimento, observou-se aumento significativamente maior na DMO da coluna lombar no grupo teriparatida de 11,0% em comparação com um aumento de 5,3% no grupo alendronato ($p < 0,001$). Houve também um aumento na DMO de fêmur total (5,2% no grupo teriparatida *versus* 2,7% no grupo alendronato, $p < 0,001$) e no

colo do fêmur (6,3% no grupo teriparatida *versus* 3,4% no grupo alendronato, $p < 0,001$).

Analisando o uso da teriparatida em homens, um estudo multicêntrico avaliou 437 homens com osteoporose idiopática ou por hipogonadismo, com média de idade de 49 anos. Os pacientes foram randomizados para receber teriparatida (20 ou 40 $\mu\text{g}/\text{dia}$) ou placebo. Após cerca de 1 ano, a DMO de coluna aumentou 5,4% (20 $\mu\text{g}/\text{dia}$) e 8,5% (40 $\mu\text{g}/\text{dia}$), sem nenhuma alteração no grupo placebo.

Efeitos colaterais

Ensaio clínico mostraram que os efeitos colaterais da teriparatida ocorreram independentemente da dose, em comparação com o grupo placebo. Dentre os principais efeitos colaterais, o grupo teriparatida apresentou maior frequência de cefaleia (RR 1,4; IC 1,03 a 1,91), náusea (RR 2,34; IC 1,38 a 3,25), câibras (RR 3,22; IC 1,19 a 8,72), hipercalcemia (RR 9,73; IC 5,35 a 17,67) e formação de anticorpos anti-PTH (RR 17,42; IC 12,39 a 126,81).

Os efeitos da teriparatida no metabolismo do cálcio e fósforo são semelhantes aos observados com o PTH endógeno, podendo levar a um aumento transitório do cálcio sérico e diminuição do fósforo sérico. Da mesma forma que o PTH endógeno, ao atuar no túbulo renal, a teriparatida pode acarretar hiperuricemia e hipomagnesemia, esta última associada a câibras.

O aumento da uricemia com teriparatida ocorreu especialmente em pacientes com função renal moderadamente comprometida e naqueles recebendo teriparatida 40 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Em ensaios clínicos, 2,8% dos pacientes do

grupo teriparatida apresentaram concentrações séricas de ácido úrico acima do limite superior da normalidade, em comparação a 0,7% dos pacientes do grupo placebo. Entretanto, a hiperuricemia não resultou em aumento de gota ou litíase renal.

A teriparatida foi associada ao aumento da incidência de osteossarcoma em ratos. No entanto, deve-se considerar que os animais receberam doses 3-30 vezes maiores que a utilizada em humanos e ao longo do pe-

ríodo de vida, isto é, tempo de tratamento superior ao preconizado de 18-24 meses. Além disso, o esqueleto dos ratos cresce de forma contínua por toda a vida, diferentemente dos humanos, e há uma resposta excessiva do esqueleto do rato à teriparatida. Estudos em macacos que receberam 5 µg/kg/dia de teriparatida por 18 meses não evidenciou a presença de osteossarcoma.

Contraindicações ao uso de teriparatida

O uso de teriparatida deve ser evitado em pacientes com risco aumentado de osteossarcoma, que inclui aqueles com doença de Paget, displasias ósseas, elevações inexplicáveis de fosfatase alcalina, histórico de tratamento radioterápico e adultos jovens com epífises abertas.

Por ser um agente anabólico, recomenda-se que pacientes com história de neoplasia sólida ou hematológica não façam uso de teriparatida. Orienta-se o uso com cautela da teriparatida em pacientes com litíase renal re-

cente, hipotensão ortostática, uso de digitálico e doença renal crônica classe IV e V. A teriparatida é considerada medicamento classe C na gestação e deve ser evitada em mulheres que estão amamentando.

Contraindicações absolutas e relativas para uso de teriparatida

Contraindicação

- Malignidade óssea
- Fosfatase alcalina elevada de maneira inexplicada
- Hipercalcemia
- Radiação óssea
- Epífises ósseas abertas
- Gestação
- Amamentação

Uso com cautela

- Hipotensão ortostática
- Litíase renal recente
- Uso de digitálicos
- Insuficiência hepática
- Doença renal crônica estágio IV e V
- **Precaução adicional:** recomenda-se que pacientes com histórico de neoplasia sólida e hematológica não façam uso da teriparatida

Monitoramento do uso de teriparatida

O uso da teriparatida leva a um aumento inicial dos marcadores de formação óssea, seguido, posteriormente, por um aumento dos marcadores de reabsorção óssea (janela anabólica). Ensaios clínicos mostraram que, após o início do tratamento com teriparatida, os marcadores de formação óssea aumentaram significativamente mais cedo (a partir de 1º mês), em relação aos marcadores de reabsorção óssea (a partir do 3º mês). Espera-se que, com 3-6 meses de uso de teriparatida, haja um incremento de pelo menos 40% dos níveis séricos de PINP (pró-peptídeo aminoterminal do procolágeno tipo I) e fosfatase alcalina, em relação aos seus níveis basais. Os níveis de CTX (telo-peptídeo C-terminal do

colágeno tipo 1) sérico, marcador de reabsorção óssea, também sofrerão elevação, porém com um atraso de alguns meses, e atingirão um pico de variação sérica, em relação aos níveis basais, aquém daquele visto com os marcadores de formação óssea.

O monitoramento da resposta terapêutica com o uso de teriparatida pode ser realizado por meio de dosagens sequenciais de PINP, fosfatase alcalina e CTX nas consultas de rotina, monitoramento do ganho de DMO com densitometrias ósseas a cada 6-12 meses e avaliação da ocorrência de novas fraturas. Em cada consulta, deve-se avaliar a ocorrência de principais efeitos colaterais, bem como a adesão medicamentosa à medicação. O **Quadro** a seguir sintetiza os principais pontos no monitoramento do tratamento com teriparatida.

Sugestão de monitoramento do tratamento com teriparatida

Monitoramento

- Dosagem sérica de fosfatase alcalina, P1NP e CTX (ou pelo menos fosfatase alcalina, conforme disponibilidade)

- Avaliação da DMO

- Ocorrência de fraturas

- Avaliação da microarquitetura óssea

- Checagem de efeitos colaterais

- Avaliação da adesão medicamentosa

Observações

- Primeiros 3 meses

- Seguimento: a cada 6 meses

- Densitometria óssea a cada 6-12 meses

- Fratura vertebral: radiografia de coluna torácica e lombar na incidência em perfil; ou por VFA (*vertebral fracture assessment*). Medir a estatura do paciente em cada consulta

- Fratura periférica: checagem sobre a ocorrência de quedas e fraturas

- Escore trabecular ósseo (TBS), se disponível, a cada densitometria óssea

- Tomografia computadorizada periférica de alta resolução (HR-pQCT) de rádio e tíbia – disponível em poucos centros acadêmicos, em sua maioria para fins de pesquisa

- Biópsia de crista íliaca e histomorfometria óssea – disponíveis em poucos centros acadêmicos, em sua maioria para fins de pesquisa

- Checagem da ocorrência de náusea, vômitos, cefaleia e câibras

- Dosagem sérica de magnésio e ácido úrico nos exames de rotina

- Perguntar ativamente sobre dificuldade na aplicação, constância nos horários das aplicações, número de injeções esquecidas durante a semana

Terapia sequencial ao uso de teriparatida

A descontinuação da teriparatida leva à perda de massa óssea. Sendo assim, é preconizado que, após o

término do tratamento com teriparatida, seja obrigatoriamente instituída terapia sequencial com antirreabsorptivo. A terapia antirreabsorptiva sequencial à teriparatida preserva o ganho de DMO e pode fornecer incrementos adicionais à DMO com o seguimento do tratamento.

Referências bibliográficas


1. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1207-15.
2. Body J-J, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4528-35.
3. Hodsman AB, Kisiel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson PH. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH(1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone*. 2000;27(2):311-8.
4. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res*. 2003;18(11):1932-41.
5. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41.
6. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003;18(1):9-17.
7. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-39.
8. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3346-55.



17

ROMOSUZUMABE

Diogo Souza Domiciano



O romosozumabe é um anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humanizado com alta especificidade para a esclerostina humana. Trata-se de um potente agente anabólico que promove intenso ganho de massa óssea e reduz significativamente o risco de novas fraturas. O romosozumabe acaba de ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratamento da osteoporose no Brasil.

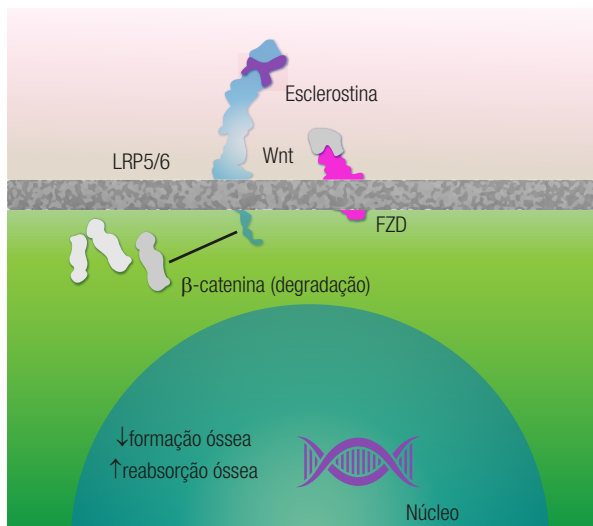
Mecanismo de ação

As proteínas Wnt são essenciais para o desenvolvimento esquelético e a remodelação óssea. A via de sinalização Wnt β -catenina canônica é o principal regulador da função dos osteoblastos. Nessa via, as proteínas axina, *adenomatous polyposis coli* (APC) e β -catenina formam um complexo na ausência da proteína ativadora Wnt, levando à fosforilação e degradação intracelular da β -catenina por proteólise mediada por ubiquitina, com consequente diminuição da atividade dos osteoblastos.

Quando as proteínas Wnt se ligam a receptores específicos transmembrana frizzled (Fzd) e ao correceptor da proteína receptora relacionada ao LDL (LRP), LRP5 ou LRP6, a β -catenina é liberada do complexo e não sofre degradação proteolítica. A estabilização da β -catenina no citoplasma produz a sua translocação para o núcleo celular, onde se associa ao fator de transcrição 4 (TCF4) ou fator potenciador linfoide de ligação 1 (LEF1). Esses fatores regulam a transcrição de genes-alvo, como o WISP1 e o RUNX2, responsáveis pelo aumento da atividade osteoblástica (formação óssea) (Figura a seguir).

A sinalização Wnt também induz osteoprotegerina (OPG), um fator secretado por osteoblastos que regula negativamente a formação de osteoclastos, dessa forma inibindo a reabsorção óssea. Em resumo, a ativação da sinalização Wnt/ β -catenina favorece a formação, maturação e sobrevivência de osteoblastos e osteócitos, além de inibir a osteoclastogênese, por aumentar a relação das proteínas OPG/RANKL sintetizadas por osteócitos e osteoblastos.

A atividade da via Wnt é modulada por proteínas que interagem diretamente com a via ou com seus receptores. Dentre os antagonistas que se ligam ao correceptor LRP5-LRP6 está a esclerostina. Codificada pelo gene SOST, essa glicoproteína é preferencialmente produzida por osteócitos, e sua função primária é a de inibir a sinalização Wnt, bloqueando a osteoblastogênese e a formação óssea (Figura a seguir).

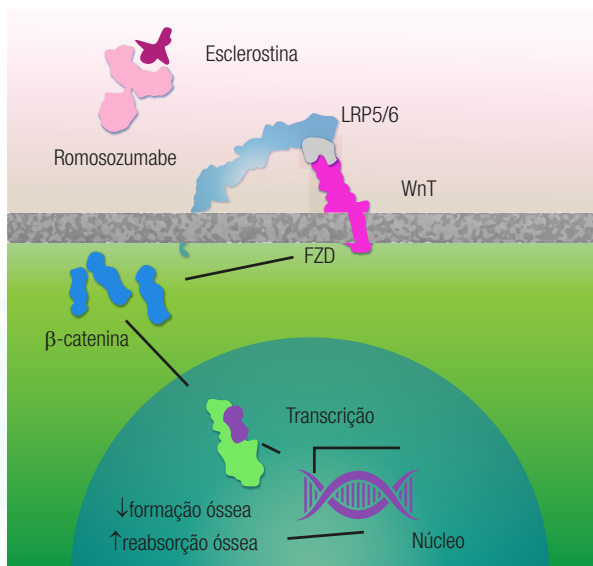


A via de sinalização Wnt β-catenina canônica

FZD: correceptor frisado; LRP5/6: receptor de lipoproteínas de baixa densidade – como proteínas 5 ou 6; Wnt: sítio de integração relacionado com os wingles.

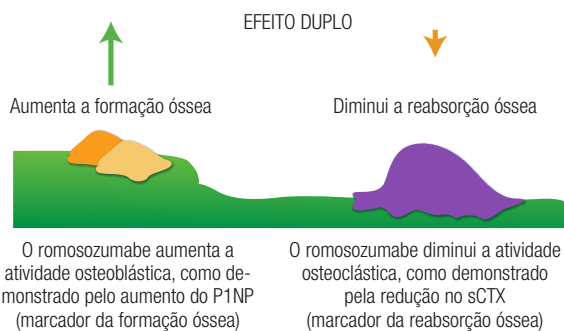
Além disso, ela também aumenta a osteoclastogênese por estimular a produção do ativador do receptor do ligante NF-κB (RANKL) pelos osteócitos. Sua expressão é regulada negativamente pelo estresse mecânico sobre o osso e pelo PTH em osteócitos e osteoblastos. Por outro lado, fatores como glicocorticoides estimulam a expressão de esclerostina, o que explica, em parte, o mecanismo de ação da perda de massa óssea induzida pelo uso dessas medicações.

Ao inibir a esclerostina, tem efeitos anabólicos e antirreabsortivos. Esse duplo mecanismo de ação leva a mudanças na arquitetura óssea, aumentando rapidamente tanto a massa óssea trabecular quanto cortical, bem como a resistência óssea total (Figuras a seguir).



Mecanismo de ação do romosozumabe

FZD: correceptor frisado; LRP5/6: receptor de lipoproteínas de baixa densidade – como proteínas 5 ou 6; Wnt: sítio de integração relacionado com os wingles.



Romosozumabe: duplo efeito sobre a remodelação óssea

Eficácia

Dois estudos de fase 3 avaliaram a eficácia antifratura do romosozumabe em mulheres na pós-menopausa. No estudo pivotal *FRActure study in postmenopausal woMen with osteoporosis* (FRAME), mulheres com escore T entre -2,5 e -3,5 no colo do fêmur ou fêmur total foram alocadas para o grupo romosozumabe (n = 3.321, idade média de 70,8 anos) ou placebo (n = 3.322, idade média de 70,9 anos) por 12 meses. Após esse período, ambos os grupos receberam duas doses de denosumabe (60 mg, a cada 6 meses), e a incidência de fratura foi avaliada em 24 meses. Houve redução de 73% (p < 0,001) e 75% (p = 0,008) no risco relativo de fraturas vertebrais aos 12 e 24 meses, respectivamente. Este foi também associado à diminuição de 36% em fraturas clínicas. A droga demonstrou intenso efeito anabólico, com aumento de 10-15% na densidade mineral óssea (DMO) da coluna e 5-8% no fêmur. O ganho de DMO ao final de 24 meses do estudo FRAME (administração inicial de 12 meses seguida por duas doses de denosumabe) foi semelhante àquela observado com 7 anos de uso contínuo de denosumabe no estudo *Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months* (FREEDOM).

Em termos de fraturas não vertebrais, houve redução não significativa de 25% em comparação com o placebo no estudo FRAME (p = 0,10). Uma vez que grande número (43%) dos participantes era da América Latina, uma análise post-hoc da incidência de fraturas não vertebrais e clínicas foi realizada separadamente nos indivíduos da América Latina e no resto do mundo. Observou-se uma redução de 42% das fraturas não vertebrais no resto do mundo (p = 0,012), enquanto nenhum efeito foi observado na América Latina, onde o risco de fratura não vertebral basal já era pequeno (1,2% no grupo placebo), o que pode refletir uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Além disso, uma subanálise de mulheres japonesas no FRAME confirmou eficácia semelhante de romosozumabe seguido por denosumabe nessas mulheres.

Comparação direta entre romosozumabe e alendronato foi realizada no estudo *Active-contRolled fraCTure study in postmenopausal women with osteoporosis at High*

risk (ARCH), em que 4.093 mulheres (idade média de 74 anos) com fratura foram randomizadas para receber romozumabe ou alendronato por 12 meses, seguido por alendronato na fase de extensão aberta por 12 meses adicionais. Após um total de 24 meses, o grupo tratado com romozumabe seguido de alendronato apresentou diminuição significativa do risco de fraturas vertebrais (48%; $p < 0,001$), não vertebrais (19%; $p = 0,04$), fêmur (38%; $p = 0,02$) e fraturas clínicas (27%, $p < 0,001$), quando comparado ao grupo tratado com alendronato por 24 meses. Romozumabe seguido de alendronato também levou a maior ganho de DMO em todos os sítios.

É importante ressaltar que nenhum dos dois principais estudos de fase III tinha poder estatístico suficiente para avaliar o efeito da terapia no risco de fratura de quadril.

Embora ainda não seja aprovado para o tratamento da osteoporose em homens, o estudo BRIDGE, que incluiu 245 homens com baixa massa óssea e fratura, demonstrou que 12 meses de romozumabe aumentaram a DMO na coluna lombar em 12,1% versus 1,2% no grupo placebo ($p < 0,001$), além de incrementos menores, embora significativos, no fêmur total e colo do fêmur. Essas diferenças

tornam-se significativas já no sexto mês de tratamento. Entretanto, ainda não temos estudo antifratura com romozumabe no contexto da osteoporose masculina.

Na prática clínica, a maioria dos candidatos à terapia anabólica para osteoporose utilizou tratamento antirreabsortivo anteriormente, em especial bisfosfonatos. No estudo STRUCTURE (STudy evaluating effect of RomozUmab Compared with Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture previously treated with bisphosphonate therapy), 436 mulheres na pós-menopausa que receberam tratamento com bisfosfonatos por mais de 6 anos foram designadas a receber 12 meses de romozumabe ou teriparatida. A massa óssea aumentou consideravelmente mais no grupo romozumabe versus teriparatida na coluna vertebral (9,8% versus 5,4%) e no fêmur total (2,9% versus -0,5%). Esses resultados sugerem diferenças nos efeitos da transição entre esses dois agentes osteoanabólicos. Ou seja, em pacientes pré-tratados com bisfosfonatos, a perda de massa óssea no fêmur vista com teriparatida não é observada com romozumabe. A **Tabela** a seguir resume os achados dos principais estudos de fase III do romozumabe.

Estudo	N	Duração (meses)	DMO (versus placebo)	Achados Fx (versus placebo)	Marcadores da remodelação óssea
FRAME	7.180 mulheres pós-menopausa	12/12*	Coluna lombar: 13,3%** Fêmur total: 6,9%** Colo do fêmur: 5,9%**	Fx vertebral: -73%** Fx clínica***: -36%** Redução não significativa de Fx não vertebral	P1NP ↑ com máximo após 14 dias, então diminui gradualmente. CTX ↓ com mínimo após 14 dias, com diminuição sustentada por 12 meses.
ARCH	4.093 mulheres pós-menopausa	24	Coluna lombar: +15,2% (Romo) versus +7,1% (ALN)	Comparado com ALN: Fx vertebral: -48% Fx clínica***: -27% Fx não vertebral: 19%	P1NP ↑ com máximo após 1 mês, então gradualmente diminui e é suprimido com ALN. CTX ↓ de forma sustentada até o mês 24.
BRIDGE	245 homens de 55 a 90 anos	12	Coluna lombar: +12,1% Fêmur total: +2,5% Colo do fêmur: +2,2%	NR	P1NP ↑ com máximo após 1 mês, então gradualmente diminui. CTX ↓ com mínimo após 1 mês, com redução sustentada até o mês 12. Histologia: redução sustentada na reabsorção óssea
STRUCTURE	436 mulheres pós-menopausa	12	Fêmur total: DMO global: +2,6% (Romo) versus -0,6% (TPTD) DMO cortical: +1,1% (Romo) versus -3,6% (TPTD) Resistência óssea: +2,5% (Romo) versus -0,7% (TPTD) Conteúdo mineral ósseo: +3,6% (Romo) versus 0,0% (TPTD)	NR	NR

* 12 meses de romozumabe versus placebo, seguido por 12 meses de denosumabe para ambos os grupos.

** Em 12 meses.

*** Fratura não vertebral + vertebral clínica.

ALN: alendronato; CTX: telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo 1; DMO: densidade mineral óssea; Fx: fraturas; NR: não reportado; P1NP: pró-peptídeo N-terminal do procólágeno tipo 1; Romo: romozumabe; TPTD: teriparatida.

A potência pró-formadora do romosozumabe é evidenciada também pelas variações observadas nos marcadores bioquímicos da remodelação óssea. Ocorre um aumento rápido e acentuado no marcador de formação óssea PINP (pico máximo no dia 14), que retorna aos níveis basais aos 9 meses de tratamento. Já o marcador da reabsorção óssea β -CTX diminui no início do tratamento (declínio máximo no dia 14) e permanece abaixo dos níveis do grupo placebo aos 12 meses. Isso resulta em uma intensa janela anabólica do romosozumabe.

Entretanto, evidências recentes sugerem que o efeito pró-formador ósseo pode ser de curta duração. A utilização prolongada por mais de 12 meses associa-se a efeitos predominantemente antirreabsortivos e não anabólicos. Análise histomorfométrica e tomográfica de um subconjunto de pacientes do ensaio FRAME corroborou esses achados: um aumento precoce, mas transitório, na formação óssea em 2 meses após o tratamento, com supressão sustentada da reabsorção óssea isoladamente após 12 meses. Essas mudanças podem refletir dois fenômenos: um período de intensa modelação óssea em superfícies corticais que não estão ligadas à reabsorção aumentada ou acoplamento da remodelação e/ou uma diminuição concomitante na produção celular de esclerostina, que têm papel na reabsorção. Isso, em última análise, limitaria a utilidade clínica da estratégia antiesclerostina por períodos maiores de tratamento.

Segurança

No estudo FRAME, reações leves no local da injeção foram os eventos adversos mais comuns (5,2% dos pacientes com romosozumabe *versus* 2,9% no grupo placebo). Outros efeitos, incluindo hiperostose, eventos cardiovasculares, osteoartrite e câncer, foram semelhantes entre os grupos. Um caso de fratura atípica de fêmur foi observado 3,5 meses após a primeira dose de romosozumabe; no entanto, o paciente já tinha dor prodrômica no quadril antes da alocação no estudo. Dois casos de osteonecrose de mandíbula foram documentados: um após 12 meses do tratamento com romosozumabe no contexto de procedimentos dentários, e outro após 12 meses de romosozumabe e uma dose de denosumabe após a extração de um dente e subsequente osteomielite da mandíbula.

No estudo ARCH, maior frequência de eventos cardiovasculares sérios (incluindo acidente cerebrovascular, isquemia miocárdica e morte) foram

descritos no braço romosozumabe do que no alendronato (2,5 *versus* 1,9%; OR: 1,31; IC 95%: 0,85-2,00), durante o primeiro período duplo-cego de 12 meses. Isso representou uma preocupação antes da aprovação do medicamento. No entanto, nos 12 meses seguintes, durante os quais os pacientes do grupo romosozumabe receberam alendronato, a taxa de eventos cardiovasculares não mudou. As razões para esse evento adverso são desconhecidas, mas potenciais explicações foram aventadas: um efeito cardioprotetor do alendronato (não comprovado até o momento) ou diferenças nas populações entre os dois estudos de fase III (indivíduos do estudo ARCH tinham maior risco cardiovascular basal do que a população do FRAME).

Uma metanálise recente em homens e mulheres tratados com romosozumabe descreveu que efeitos colaterais do romosozumabe foram comparáveis aos do placebo, exceto por mais reações adversas no local da injeção. Outra extensa metanálise em rede sobre prevenção primária e secundária de fraturas demonstrou uma tolerabilidade semelhante entre romosozumabe, teriparatida e denosumabe em comparação ao placebo. Assim, o romosozumabe parece ser seguro e bem tolerado.

De qualquer forma, as agências sanitárias reguladoras, incluindo a Anvisa, contraindicam seu uso em pacientes com história de infarto do miocárdio e acidente cerebrovascular nos últimos 12 meses e recomendam cautela naqueles com alto risco cardiovascular. Ao contrário do que se observa no tratamento em longo prazo com análogos do PTH – teriparatida ou abaloparatida –, não foi revelado nenhum aumento do risco de osteossarcoma com romosozumabe em estudos pré-clínicos.

Romosozumabe em pacientes de muito alto risco de fratura

Os resultados dos ensaios clínicos de drogas pró-formadoras como o romosozumabe confirmam o maior incremento de massa óssea e a maior rapidez da ação antifratura desse grupo de medicações quando comparado aos antirreabsortivos.

Estudos de comparação direta confirmaram superioridade de agentes anabólicos na redução de fraturas vertebrais, em relação a bisfosfonatos, em pacientes com muito alto risco de fratura. Dessa forma, as diretrizes atuais recomendam essas drogas como medicações de primeira linha de tratamento para os pacientes com muito alto risco de fratura.

Características de pacientes com muito alto risco de fratura

- História de fratura recente, especialmente nos últimos 12 meses
- Densidade óssea na coluna ou fêmur com escore T < -3,0
- Múltiplas fraturas em vigência de tratamento
- Uso de medicamentos que levam à perda óssea ou risco de quedas
- FRAX® de alto risco
- Quedas frequentes

A dose recomendada de romosozumabe é de 210 mg por mês, subcutâneo, durante 12 meses (**Tabela a seguir**). Após o ciclo completo, recomenda-se que a terapia seja sequenciada com uma droga antirreabsortiva para manter a DMO e prevenir fraturas, preferencialmente o denosumabe naqueles de muito alto risco de fratura.

Conclusões

A terapia com romosozumabe oferece uma oportunidade para aumento rápido de massa óssea e melhora da microarquitetura óssea, demonstradas por ganhos de DMO e substancial redução do risco de fratura observados dentro de 1 ano de terapia. De fato, no estudo FRAME, 96% e 78% dos pacientes tiveram incrementos de DMO de 3% ou mais em coluna lombar e fêmur total, respectivamente. Assim, um pronunciado efeito fundação (construção de osso) ocorre com 1 ano de tratamento com romosozumabe. Significativo benefício clínico do tratamento, em especial quando seguido de denosumabe, torna essa terapêutica de grande valor a pacientes com risco iminente de fratura.

Posologia, via de administração, tempo de uso, efeitos colaterais e contraindicações do romosozumabe

Posologia	210 mg 1 x/mês
Via de administração	Subcutânea
Tempo de uso	12 meses
Efeitos colaterais	Reações no local da injeção Fratura atípica? Osteonecrose de mandíbula? Infarto agudo do miocárdio? Acidente vascular cerebral?
Contraindicação	História de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral nos últimos 12 meses

Referências bibliográficas

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-44.
2. Chavassieux P, Chapurlat R, Portero-Muzy N, Roux J-P, Garcia P, Brown JP, et al. Bone-forming and antiresorptive effects of romosozumab in postmenopausal women with osteoporosis: bone histomorphometry and microcomputed tomography analysis after 2 and 12 months of treatment. *J Bone Miner Res.* 2019;34(9):1597-608.
3. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
4. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. FRAME Study: the foundation effect of building bone with 1 year of Romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to denosumab. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1219-26.
5. Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H, Bhat RA, Bodine PV, Komm BS, et al. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem.* 2005;280(39):33132-40.
6. Holdsworth G, Greenslade K, Jose J, Stencel Z, Kirby H, Moore A, et al. Dampening of the bone formation response following repeat dosing with sclerostin antibody in mice is associated with up-regulation of Wnt antagonists. *Bone.* 2018;107:93-103.
7. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, Genant HK, Engelke K, Oliveri B, et al. Greater gains in spine and hip strength for romosozumab compared with teriparatide in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res.* 2017;32(9):1956-62.
8. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10102):1585-94.
9. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al. A phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3183-93.
10. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, et al. One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: Results of the FRAME extension study. *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):419-28.

11. Mariscal G, Nuñez JH, Bhatia S, Barrios C, Domenech-Fernández P. Safety of romosozumab in osteoporotic men and postmenopausal women: A meta-analysis and systematic review. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2020;39(2):29-36.
12. Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB, Yang W, Maddox JC, Hamaya E, et al. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):59.
13. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-27.
14. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem.* 2005;280(29):26770-5.
15. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:587-94.
16. Wen F, Du H, Ding L, Hu J, Huang Z, Huang H, et al. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234123.
17. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One.* 2011;6(10):e25900.

TRATAMENTO SEQUENCIAL DA OSTEOPOROSE

Mayra Macena Gomes

Francisco José Albuquerque de Paula

Os agentes antirreabsortivos e anabólicos formam os principais grupos de fármacos utilizados no tratamento da osteoporose. Ambos propiciam aumento de massa óssea e redução do risco de fraturas. Recentemente, a introdução do romosozumabe no arsenal terapêutico ampliou o espectro de opções do tratamento, com uma droga que mescla atividades anabólica e antirreabsortiva.

O tratamento com a combinação de fármacos que agem por diferentes mecanismos é uma prática consagrada no tratamento de diversas doenças crônicas, como o diabetes *mellitus* e a hipertensão arterial. Em relação

ao tratamento da osteoporose, o frustrante resultado da combinação de teriparatida com alendronato trouxe insegurança quanto a essa possibilidade.

Embora um estudo com pequeno número amostral tenha revelado efeitos benéficos da associação do antirreabsortivo denosumabe com o anabólico teriparatida, o tratamento combinado para osteoporose ainda gera desconfiança.

Esse aspecto do tratamento não será aprofundado neste capítulo; aqui será abordado o tópico “terapia sequencial”. Antes, orientamos o leitor a buscar em outra parte deste livro a discussão sobre a escolha do tratamento inicial.

Atualmente, a opção pelo fármaco mais conveniente para o início do tratamento deve atender ao que se convencionou chamar de estratificação de risco. Ou seja, a escolha pode ser feita tendo como base a análise do risco de fratura. Aqui salientamos que a escolha do tratamento inicial terá profunda implicação na escolha de eventual mudança na rota terapêutica.

Existem fármacos que permitem a suspensão temporária do tratamento, dependendo das circunstâncias (bisfosfonatos). Nesse caso, a terapia deve ser retomada a depender de parâmetros como elevação de marcadores de reabsorção e perda óssea em 2 a 3 anos. Em contrapartida, há drogas que não permitem suspensão, requerendo tratamento sequencial para manter seus resultados.

Por exemplo, o denosumabe é um antirreabsortivo que não pode ser suspenso sem planejamento da terapia

sequencial, sob o risco de aumento rebote de risco de fratura. Um dilema surge nesse cenário, tendo em vista que não há dados consolidados na literatura sobre os benefícios e riscos da manutenção do denosumabe por período superior a 10 anos. Adicionalmente, a concepção inicial do tratamento com agente anabólico já prevê de antemão um período limitado de uso (1 a 2 anos para teriparatida e 1 ano para romosozumabe) e a obrigatoriedade do uso sequencial do antirreabsortivo.

O objetivo do presente capítulo é trazer ao leitor uma discussão sobre a conveniência de mudança no tratamento da osteoporose e a melhor escolha a ser utilizada subsequentemente.

Muitos pacientes que recebem diagnóstico de osteoporose têm uma longa expectativa de vida e, portanto, precisam de uma estratégia de tratamento em longo prazo.

Além disso, é preciso considerar que alguns podem apresentar falha no tratamento, necessitando de um tratamento sequencial. No entanto, a mudança de rota terapêutica, situação trivial no tratamento de muitas doenças crônicas, requer maior elaboração no contexto da terapêutica da osteoporose. Infelizmente, a mudança de drogas com mecanismos diferentes de ação pode resultar em perda, não ganho de massa óssea.

Como já comentado, um aspecto peculiar na abordagem terapêutica da osteoporose é que o primeiro medicamento pode modificar a resposta terapêutica da droga subsequente. Em particular, isso se aplica quando a droga de escolha inicial é do grupo dos antirreabsorptivos (por exemplo, denosumabe ou bisfosfonatos) e a subsequente anabólica (por exemplo, teriparatida). Em algumas dessas combinações, o ganho de massa óssea pode ser limitado ou pode até haver perda óssea, particularmente, de osso cortical. Esse aspecto serve de alerta principalmente para as situações em que são desejá-

veis rapidez e intensidade de ganho ósseo, em pacientes com muito alto risco de fraturas; uma vez que evidências sugerem que maior aumento de densidade mineral óssea (DMO) pela densitometria (DXA) se traduz em redução de risco de fraturas tanto vertebrais quanto de fêmur proximal.



Dessa forma, é possível que o bom planejamento terapêutico em longo prazo vislumbre não só a droga de início, mas também a combinação sequencial em longo prazo.

Fármacos de ação anabólica ou mista ou seguida de antirreabsorptivos

Abordaremos inicialmente o tratamento sequencial, partindo do uso inicial de fármacos anabólicos, visto que estes têm efeitos reversíveis, ou seja, sempre requerem tratamento sequencial. Vale salientar que a recomendação, em bula, do tempo de uso da teriparatida e do romosozumabe é limitado.

Portanto, a questão de como manter os benefícios iniciais tem relevância clínica, uma vez que estudos anteriores mostram que a DMO diminui gradualmente após a interrupção da teriparatida e a redução do risco de fratura vertebral evanesce após 18 meses.

Alguns estudos avaliaram a evolução da DMO com tratamento sequencial que nos ajudam a tomar uma decisão sobre o melhor caminho para a sequência do tratamento. Infelizmente, esses estudos são pequenos e não têm análise sobre fratura.

O estudo **CONFORS** avaliou os efeitos do raloxifeno e do alendronato após a teriparatida. Incluiu mulheres na pós-menopausa com osteoporose, a maioria previamente tratada com antirreabsorptivos por pelo menos 2 anos.

Todas receberam teriparatida por 9 meses e foram randomizadas para um dos três grupos:

- um grupo continuou com teriparatida por mais 9 meses e acompanhado por 1 ano sem tratamento sequencial (n = 42);
- outro grupo recebeu combinação de teriparatida e raloxifeno por 9 meses e tratamento sequencial de raloxifeno por 1 ano (n = 34);
- o outro grupo recebeu combinação de teriparatida e alendronato, por mais 9 meses, e

tratamento sequencial com alendronato por 1 ano (n= 41).

Os marcadores de remodelação óssea permaneceram elevados ao longo dos 18 meses no grupo em monoterapia com teriparatida, enquanto diminuíram nos outros dois grupos. Durante o período total de seguimento de 30 meses, a DMO areal aumentou significativamente em todos os grupos em todos os sítios de análise com $p < 0,05$. A DMO na coluna aumentou mais nos dois grupos com combinação do que no grupo com teriparatida isolada. No período de manutenção, o aumento da DMO trabecular alcançado na coluna e no quadril foi similar entre os grupos que receberam alendronato e raloxifeno, mas significativamente maior no grupo que ficou sem tratamento sequencial. Em contrapartida, a DMO cortical volumétrica aumentou apenas no grupo que recebeu alendronato.

Houve diminuição da DMO cortical na região do quadril tanto no grupo com raloxifeno quanto naquele sem tratamento sequencial. Portanto, o estudo sugeriu que a combinação de alendronato com teriparatida em sequência a um período de teriparatida isolada favorece o ganho de massa óssea areal e volumétrica em quadril e coluna nos compartimentos cortical e trabecular.

O estudo **EUROFORS** (e EUROpean Study of FORSteo) foi um ensaio clínico multinacional, prospectivo, controlado, randomizado, aberto, que durou 2 anos. Mulheres com osteoporose na pós-menopausa receberam teriparatida por 1 ano e, após isso, foram randomizadas para continuar com teriparatida, trocar para raloxifeno ou apenas suspensão do tratamento por mais 1 ano. O grupo que recebeu teriparatida por 2 anos aumentou significativamente a DMO da coluna em 10,7%. O grupo de mulheres que recebeu raloxifeno no segundo ano do estudo não obteve nenhum ganho adicional na DMO da coluna, enquanto as pacientes que suspenderam a teriparatida tiveram diminuição da DMO de 2,5% no segundo ano (total em 24 meses de tratamento de + 3,8%). A avaliação de quadril total mostrou ganho de DMO no tempo total do estudo de 2,5% com teriparatida, 2,3% com raloxifeno sequencial e 0,5% no grupo sem tratamento sequencial, enquanto o ganho de DMO no colo femoral foi de 3,5%, 3,1% e 1,3%, respectivamente. Logo, o estudo sugere que o tratamento sequencial com raloxifeno mantém os benefícios obtidos pelo tratamento inicial com teriparatida.

No estudo **DATA-Switch**, mulheres com osteoporose pós-menopausa foram randomizadas em três grupos para terapia em três opções:

a) 24 meses de teriparatida com tratamento sequencial por 24 meses com denosumabe, b) 24 meses de denosumabe com tratamento sequencial de teriparatida por 24 meses e c) tratamento combinado (teriparatida e denosumabe) por 24 meses, seguidos por 24 meses de denosumabe isolado. Como esperado, a terapia com teriparatida seguida por denosumabe resultou em manutenção e ampliação de ganho de massa óssea. A perda tende a ser fugaz na coluna, mas é mais prolongada e parcialmente revertida no fêmur proximal e mais duradoura no antebraço. Inovadora, também, foi a demonstração de que a terapia combinada de teriparatida e denosumabe tem efeito positivo sobre a massa óssea e o ganho se mantém com o uso sequencial de denosumabe.

Com relação ao romosozumabe, os estudos pivoteis (**FRAME e ARCH**) já trazem subsídios sobre o resultado de tratamento sequencial. No estudo FRAME (duplo-cego, randomizado e placebo-controlado), mulheres com osteoporose pós-menopausa receberam romosozumabe por 12 meses ou placebo. Após isso, todos os participantes passaram a receber denosumabe a cada 6 meses durante 12 meses. A DMO continuou a aumentar no grupo com romosozumabe após a transição para denosumabe. Ao final dos 24 meses, o risco de uma nova fratura vertebral foi 75% menor no grupo tratado inicialmente romosozumabe. Não houve diferença significativa no risco de fratura não vertebral em 24 meses.

No estudo **ARCH**, mulheres com osteoporose na pós-menopausa foram randomizadas em dois grupos: romosozumabe ou alendronato por 12 meses seguidos de 12 meses de alendronato para ambos os grupos. A redução do risco de fraturas vertebrais obtida durante o romosozumabe foi mantida durante o tratamento com alendronato, e o risco de fraturas não vertebrais foi ainda mais reduzido durante o tratamento com alendronato.

Portanto, os dados disponíveis sobre tratamento sequencial após romosozumabe revelam que tanto o alendronato quanto o denosumabe mantêm a curva ascendente de ganho de massa óssea obtida com a terapia inicial com o anticorpo antiesclerostina.

Principais estudos de tratamento de osteoporose com fármacos de ação anabólica ou mista seguida de antirreabsortivos

Nome do estudo	Medicamento(s) inicial(is)	Medicamento(s) sequencial(is)	Resultado
CONFORS ♀	Teriparatida	Raloxifeno X alendronato + teriparatida	Alendronato + teriparatida após teriparatida isolada = ganho de massa óssea areal e volumétrica em quadril e coluna nos compartimentos cortical e trabecular.
EUROFORS ♀	Teriparatida por 1 ano	Teriparatida ou Raloxifeno ou Nada	O tratamento sequencial com raloxifeno mantém os benefícios obtidos pelo tratamento inicial com teriparatida.
DATA-Switch ♀	24 meses com teriparatida ou 24 meses com denosumabe ou 24 meses com teriparatida + denosumabe	24 meses com denosumabe 24 meses com teriparatida 24 meses com denosumabe isolado	Teriparatida seguida por denosumabe resultou em manutenção e ampliação de ganho de massa óssea, respectivamente, em vértebras e fêmur proximal.
FRAME ♀	12 meses de romosozumabe ou placebo	Todos: denosumabe a cada 6 meses por 1 ano	A DMO continuou aumentando no grupo inicial romosozumabe. Ao final dos 24 meses, o risco de uma nova fratura vertebral foi 75% menor no grupo tratado inicialmente com romosozumabe.
ARCH ♀	Romosozumabe ou alendronato por 12 meses	12 meses de alendronato	Alendronato conseguiu manter a redução do risco de fraturas vertebrais obtida durante o romosozumabe e o risco de fraturas não vertebrais foi ainda mais reduzido durante o tratamento sequencial.

Antirreabsortivos seguidos de fármaco de ação anabólica ou mista

Como já comentado, o fármaco escolhido no tratamento inicial pode selar o destino da resposta a eventual mudança no tratamento da osteoporose.

O ganho de massa óssea com drogas anabólicas costuma ser maior em pacientes que não receberam tratamento prévio. No entanto, os fármacos anabólicos ainda têm elevado custo, o que limita o acesso em larga escala. Além disso, a literatura tem restringido também o número de estudos em que se comparou a eficiência de redução de fraturas das diversas drogas disponíveis. Dessa forma, em geral os pacientes são

inicialmente tratados com bisfosfonatos, drogas com ação anabólica reservadas apenas para quando há falha terapêutica. Nessa circunstância sempre surge o questionamento quanto à validade de mudança para uma droga anabólica, uma vez que pode ocorrer embotamento da resposta na população pré-tratada com antirreabsortivo. Felizmente, contamos com alguns estudos que procuraram avaliar a resposta da teriparatida e do romosozumabe após antirreabsortivos.

Sugerimos ao leitor a revisão de Cosman e colaboradores sobre tratamento sequencial, em que os autores analisaram os resultados de DMO do quadril na transição de um antirreabsortivo para teriparatida. Na Tabela, podemos ver que, em geral, há uma perda de massa óssea inicial até 12 meses e com 18-24 meses há uma recuperação com ganho de DMO. Exceção acontece na transição de denosumabe para teriparatida, que comentaremos a seguir.

Exemplos de estudos que avaliaram o tratamento sequencial em que a transição terapêutica foi feita de um antirreabsorptivo potente para a teriparatida

Trial	Tratamento sequencial	DMO (%) 6 meses	DMO (%) 12 meses	DMO (%) 18 meses	DMO (%) 24 meses
Boonen <i>et al.</i>	Alendronato → teriparatida	-1,2%	-0,6%	+0,6%	+2,1%
Boonen <i>et al.</i>	Risedronato → teriparatida	-1,6%	-0,4%	+0,9%	+2,9%
Leder <i>et al.</i>	Denosumabe → teriparatida	-1,7%	-2,7%	-1,7%	-0,7%

Em uma análise *post hoc* do estudo **EUROFORS**, mulheres com osteoporose na pós-menopausa foram divididas em três grupos:

- a) Virgens de tratamento (n = 204);
- b) Pré-tratadas com antirreabsorptivo (n = 240) e
- c) Pré-tratadas com reposta inadequada ao antirreabsorptivo (n = 421).

Resposta inadequada aos antirreabsorptivos foi considerada nas seguintes situações: nova fratura vertebral ou não vertebral por fragilidade óssea apesar do tratamento, ou manutenção de escore T < -3,0 com terapia com antirreabsorptivo por 24 meses ou perda de DMO ≥ 3,5% em qualquer sítio após 24 meses de terapia. Os autores observaram que os três grupos tiveram ganho significativo de massa óssea na coluna lombar. No sítio do fêmur proximal total, apenas o grupo virgem de tratamento apresentou aumento significativo de massa óssea. No colo do fêmur, os grupos virgem e pré-tratado obtiveram ganho significativo de massa óssea. Logo, esse estudo sugere que o tratamento prévio com antirreabsorptivo limita o ganho de massa óssea induzido por teriparatida. Tal limitação tende a ser maior em mulheres consideradas como não respondedoras a antirreabsorptivo.

Um braço do estudo **DATA-Switch**, já descrito, avaliou mulheres tratadas por 24 meses com denosumabe seguido por 24 meses de teriparatida. Essa sequência resultou em perda óssea transitória

no quadril e na coluna e perda óssea progressiva no rádio distal – ao contrário do que se observou na sequência primeiro teriparatida e subsequentemente denosumabe, em que há aumento na densidade mineral óssea em todos os sítios. Tal estudo ilustra claramente a importância da ordenação do lugar em que o denosumabe deve ocupar na sequência do tratamento quando o outro fármaco é a teriparatida.

No estudo **STRUCTURE**, houve comparação dos efeitos de romosozumabe e teriparatida durante 1 ano em mulheres pós-menopáusicas previamente tratadas com bisfosfonatos pelo tempo médio de 6 anos. O grupo tratado com romosozumabe teve maior aumento de DMO em coluna lombar, fêmur proximal total e colo do fêmur do que o que recebeu teriparatida. Em adição, o romosozumabe propiciou resultados mais positivos em análises de tomografias dos compartimentos cortical e trabecular. Tais dados são importantes por revelarem que é possível obter aumento de massa óssea no fêmur proximal com terapia anabólica após o uso prévio de alendronato.

Principais estudos de tratamento de osteoporose com antirreabsortivos seguidos de fármacos de ação anabólica ou mista

Nome do estudo	Medicamento(s) inicial(is)	Medicamento(s) sequencial(is)	Resultado
EUROFORMS (análise <i>post hoc</i>) 	Pré-tratadas com antirreabsortivo	Teriparatida	O tratamento prévio com antirreabsortivo limita o ganho de massa óssea induzido por teriparatida. Tal limitação tende a ser maior em mulheres consideradas como não respondedoras a antirreabsortivo.
DATA-Switch 	24 meses com teriparatida ou 24 meses com denosumabe ou 24 meses com teriparatida + denosumabe	24 meses com denosumabe 24 meses com teriparatida 24 meses com denosumabe isolado	Perda óssea prolongada, mas tende a reverter com a continuidade, no quadril e na coluna, e perda óssea progressiva no rádio distal.
STRUCTURE 	Bisfosfonatos	Romozosumabe e teriparatida durante 1 ano	O grupo do romozosumabe teve maior aumento de DMO em coluna lombar, fêmur proximal total e colo do fêmur do que recebeu teriparatida.

Antirreabsortivos seguidos de outros antirreabsortivos

Haja vista a maior acessibilidade de antirreabsortivos para tratamento de osteoporose, são largamente utilizados como tratamento inicial. Em caso de falhas de tratamento, é bem aceito que se faça troca de antirreabsortivo de menor por outro com maior potência, ou uma droga oral por outra injetável. Ainda, pela ocorrência de raras complicações estar relacionada ao uso prolongado de antirreabsortivo, existe certa disposição em suspensão temporária do tratamento após tempo prolongado, no que se convencionou chamar *drug holiday*. Nesse ponto, chamamos atenção para o fato de que isso não se aplica à terapia com denosumabe, cuja suspensão pode trazer como consequência não só perda de massa óssea, mas também risco de fraturas vertebrais múltiplas. Portanto, sempre que se quer suspender o denosumabe, há necessidade de fazer um período de transição com bisfosfonato.

Alguns estudos avaliaram a evolução de massa óssea no tratamento sequencial de denosumabe para bisfosfonatos. Por exemplo, Kendler e colegas aproveitaram um estudo de satisfação com tratamento entre alendronato e denosumabe e fizeram uma análise *post hoc* do tratamento sequencial. Os pacientes ganharam massa óssea em todos os sítios após 1 ano

de tratamento com denosumabe, e a maioria manteve o ganho no ano subsequente com alendronato. Ainda, entre os pacientes que mostraram redução na DMO, a maior parte manteve valores acima do basal. Curiosamente, os que perderam massa óssea, após a transição, haviam apresentado maior resposta ao denosumabe. Outros estudos mostraram que o ácido zoledrônico é capaz de manter os benefícios ósseos obtidos com o denosumabe. Ainda não está claro na literatura qual bisfosfonato é mais apropriado e quando se deve iniciar sua administração.

No geral, aconselha-se um bisfosfonato mais potente (alendronato ou ácido zoledrônico). Lamy e colaboradores (2019) sugeriram que o alendronato seja iniciado de 5 a 6 meses após a última dose do denosumabe. O alendronato pode ser mantido se o CTX se mantiver no limite superior da mulher na menopausa e se a massa óssea permanecer estável (variação dentro da mínima significativa); troca-se para o ácido zoledrônico caso esses parâmetros não sejam atingidos. Já a troca do denosumabe pelo ácido zoledrônico pode ser iniciado 6 meses após a última dose de denosumabe, ou postergam-se poucos meses para que o CTX fique elevado (medida mensal).

Mensagem final

A mensagem final é que faz apenas 26 anos da existência de um tratamento clínico com comprovada eficiência na terapia preventiva de fratura. Desde então, tem sido incessante a busca da ciência em avançar no aprimoramento terapêutico da osteoporose e no uso mais adequado das opções existentes.

A luz do conhecimento atual sugere que o potencial terapêutico das drogas com ação anabólica é completamente alcançado quando usado como primeira escolha. Assim, é possível que essa seja a melhor opção para o início de tratamento do paciente com muito alto risco de fratura.

No entanto, é inegável que os antirreabsortivos são eficientes em propiciar redução de risco de fratura e apresentam boa relação custo-benefício, o que torna favorável o seu emprego em larga escala na prática clínica. Portanto, é necessário que se conscientize quanto à melhor opção de tratamento sequencial, a depender da primeira escolha feita quando do início do tratamento. É necessário ressaltar que há poucos dados sobre a melhor forma de condução da transição terapêutica, pois não há evidências de que a pausa entre o antirreabsortivo e o agente anabólico reduza o embotamento produzido pelo efeito do tratamento por antirreabsortivo, sugerindo-se uma transição direta. Permanece como desafio a melhor forma de manutenção do tratamento com denosumabe após 10 anos de tratamento.

Referências bibliográficas

1. Bouxsein ML, Eastell R, Lui L-Y, Wu LA, Papp AE, Grauer A, et al. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res.* 2019;34(4):632-42.
2. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
3. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):198-202.
4. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769-74.
5. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled european study of forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):726-36.
6. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1838-45.
7. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e255-e264.
8. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping denosumab. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(1):8-15.
9. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. *Bone.* 2020;139:115516.
10. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10102):1585-94.
11. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and Teriparatide Transitions in Postmenopausal Osteoporosis (The DATA-Switch Study): a Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2016;386(9999):1147-55.
12. Lewiecki EM. Osteoporosis: Treat-to-Target. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(2):103-9.
13. Lindsay R, Scheele WM, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):2024-30.
14. Minne H, Audran M, Simões ME, Obermayer-Pietsch B, Sigurðsson G, Marin F, et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: One-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(11):3117-28.
15. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I, Haschka J, Schima W, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: Effects on areal and volumetric bone mineral density - The confors study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(8):1777-85.
16. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-27.
17. Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: a Randomized Trial. *J Bone Miner Res.* 2020;35(10):1858-70.

ADESÃO DO PACIENTE

Wanda Heloisa Rodrigues Ferreira

Introdução

A osteoporose é uma doença caracterizada pela fragilidade óssea e por alterações em sua microarquitetura. É a principal causa de fraturas por baixo impacto na população acima de 50 anos e que afeta 10 milhões de pessoas no Brasil e mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo. Além disso, é uma doença silenciosa, que atinge especialmente as mulheres na pós-menopausa e idosos e tem elevada taxa de morbimortalidade. O principal objetivo do tratamento da osteoporose é a prevenção das fraturas. A identificação dessa população de risco por meio do diagnóstico e tratamento precoces é fundamental.

O tratamento da osteoporose pode ser farmacológico e não farmacológico.

O tratamento não farmacológico tem como objetivo instituir medidas que reduzam os fatores de risco modificáveis e pode ser programado da seguinte maneira:

- 1 Identificação dos fatores de risco modificáveis
- 2 Educação do paciente sobre osteoporose
- 3 Mudanças nos hábitos de vida
- 4 Dieta rica em cálcio
- 5 Exercícios físicos
- 6 Cálcio e vitamina D
- 7 Prevenção de quedas/adaptação para casa segura

O ideal é que seja orientado por uma equipe multidisciplinar – médico, fisioterapeuta, nutricionista e educador físico.

Educação do paciente e mudanças nos hábitos de vida


Pessoas com fatores de risco para osteoporose devem receber orientação sobre a doença, prevenção, risco de fraturas e tratamento. Na realidade, o paciente que tem educação em saúde e constrói conhecimento a respeito de sua doença e tratamento evolui melhor, tem maior adesão ao tratamento, usa menos medicação, tem menos gastos e pode mudar o cenário da evolução da doença crônica. Uma associação de pacientes

que trabalhe com educação em saúde pode ser uma boa opção para ajudar a equipe médica nesse contexto.

Com relação aos fatores de risco modificáveis, podemos citar o tabagismo, consumo de bebida alcoólica em excesso (\geq três unidades ao dia), evitação do sedentarismo, prevenção de quedas e dieta pobre em cálcio.

Mudanças nos hábitos de vida

Da maior importância é a identificação dos fatores clínicos de risco para osteoporose e fraturas, pois nos auxiliam na avaliação do risco absoluto de fratura para cada indivíduo. Só assim podemos orientar as mudanças no estilo de vida de cada pessoa.



A osteoporose não apresenta manifestações clínicas específicas até que ocorra a primeira fratura. Portanto, a história clínica e o exame físico detalhados devem ser feitos em todos os pacientes com o objetivo de identificar fatores que possam contribuir para a perda de massa óssea, bem como avaliar fatores preditivos para futuras fraturas e excluir as causas secundárias de osteoporose.

Alguns fatores de risco são passíveis de reversão. Os fatores de risco não modificáveis mais importantes relacionados à osteoporose e a fraturas na pós-menopausa são:

- Idade
- Sexo feminino
- Etnia branca ou oriental
- História prévia pessoal e familiar de fratura
- Baixa densidade mineral óssea (DMO) do colo de fêmur
- Baixo índice de massa corporal
- Uso de glicocorticoide oral (dose \geq 5 mg/dia de prednisona por período superior a 3 meses)
- Fatores ambientais



Dieta saudável

Um plano nutricional que enfatize a ingestão de frutas, legumes, vegetais, grãos integrais, aves, peixes, nozes, leite e derivados com baixo teor de gordura deve ser aconselhado. Igualmente importante é restringir o consumo de refrigerantes, frituras, produtos processados, doces e grãos refinados, o que traz benefícios para a saúde óssea.

Tabagismo e bebida alcoólica

Tanto o tabagismo quanto o consumo de álcool têm efeito negativo sobre a resistência óssea e estão associados ao aumento do risco de fraturas, principalmente quando o consumo é de mais de três unidades de bebida alcoólica/dia, destilada ou fermentada.



Exercícios físicos

Os exercícios físicos são importantes para a redução no risco de queda e melhoria na qualidade de vida das pessoas com osteoporose. Evitar o sedentarismo é fundamental, e ensaios clínicos têm comprovado que a indicação de programas de atividade física supervisionada promove melhorias na:



- 1 Capacidade funcional
- 2 Força muscular
- 3 Equilíbrio
- 4 Coordenação
- 5 Flexibilidade
- 6 Qualidade de vida



Um programa de exercícios físicos para a prevenção de quedas, como os de resistência progressiva (musculação) supervisionados, principalmente que envolvam o fortalecimento do quadríceps, e com o suporte do próprio peso devem ser recomendados para pacientes com diagnóstico de osteoporose ou osteopenia. Ensaios clínicos randomizados têm confirmado que a implantação de programa de atividade física contribui, de maneira significativa, para melhor

flexibilidade, equilíbrio, ganho de força muscular e melhoria da qualidade de vida, reduzindo o risco de quedas, embora ainda não existam evidências substanciais para a redução de fraturas com a implantação da atividade física.

Prescrever caminhada isoladamente não é suficiente para melhorar a saúde óssea e tem pouco ou nenhum efeito sobre a massa muscular, a força, o equilíbrio e o risco de fratura. Recomenda-se praticar exercícios moderados, de 3 a 4 vezes por semana, durante 30 ou 40 minutos.

Os pacientes com alto risco para fratura vertebral devem evitar exercícios de flexão ventral da coluna vertebral. Também devem ser evitadas atividades de alto impacto que exijam torção rápida, ações abruptas com extensão da coluna vertebral (voleibol, basquetebol).

Cálcio e vitamina D

O cálcio é um nutriente essencial na regulação da homeostase do tecido ósseo. A ingestão adequada de cálcio é extremamente importante em um programa de prevenção e tratamento da osteoporose, bem como para a saúde óssea geral em qualquer idade. As neces-

sidades diárias de cálcio variam conforme a idade – os indivíduos idosos são mais suscetíveis à deficiência de cálcio e vitamina D. Neles ocorre uma diminuição na absorção intestinal de cálcio, redução da síntese renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e aumento do catabolismo dela, contribuindo para a perda óssea relacionada à idade. Como resultado, a deficiência de vitamina D e a hipocalcemia podem levar a um hiperparatireoidismo secundário com aumento da reabsorção óssea.

O Institute of Medicine (IOM), em 2011, estabeleceu as necessidades diárias de cálcio por faixa etária.

Para adultos acima de 50 anos, a ingestão diária recomendada é de 1.200 mg, incluindo cálcio da dieta mais suplementos (em casos de ingestão alimentar deficiente). Nos últimos 20 anos, vários trabalhos têm mostrado a importância do cálcio no tratamento da osteoporose (a maioria em associação à vitamina D), com efeito modesto sobre a prevenção de fraturas. Com relação aos eventos adversos, pode-se observar que a ocorrência de cálculos renais foi 17% maior nas pacientes submetidas ao tratamento, mas sem diferença significativa dos eventos cardiovasculares e distúrbios gastrintestinais, como constipação e neoplasias.



A dose ótima diária de cálcio e o uso de suplementos ainda são muito controversos, especialmente quanto a eventos adversos (desconforto abdominal, flatulência, constipação intestinal, formação de cálculos renais).

Recomenda-se a ingestão de cálcio de preferência pela dieta, reservando os suplementos para os casos de ingestão insuficiente ou intolerância à lactose. Importante salientar que a ingestão dietética diária de cálcio no Brasil está abaixo das recomendações, sendo de apenas 400 mg, em média, independentemente de região, sexo e idade. As mulheres após os 50 anos com osteopenia ou osteoporose devem ser estimuladas a ingerir cálcio preferencialmente da dieta. Há calculadoras que ajudam a conhecer os alimentos ricos em cálcio e o quanto de cálcio é ingerido por dia (<https://www.iofbonehealth.org>).

Em pacientes intolerantes à lactose ou que, por outros motivos, não possam atingir a recomendação diária, a suplementação de cálcio é uma opção. Vários suplementos de cálcio estão disponíveis para suplementação.

O carbonato e o fosfato tribásico de cálcio são os que contêm a maior biodisponibilidade de cálcio, cerca de 40%. Ele apresenta mais problemas gastrintestinais (como constipação) e é mais bem absorvido quando ingerido com as refeições, pois sua solubilidade e absorção dependem da acidez gástrica.

Em pacientes com hipocloridria ou litíase renal, a opção recai sobre o citrato de cálcio, que pode ser tomado próximo ou longe das refeições. O citrato de cálcio apresenta menor biodisponibilidade de cálcio (21%), e são necessários mais comprimidos para atingir a dose desejada. É uma opção aos pacientes com nefrolitíase ou antecedentes de cirurgia gástrica (gastrectomias) ou bariátrica.

A suplementação de cálcio não deve exceder 500 a 600 mg/dose, independentemente da preparação, visto que o fracionamento aumenta a absorção. Em resumo, recomendamos que em mulheres com mais de 50 anos é seguro o consumo de até 1.200 mg de cálcio/dia, preferencialmente por meio da dieta, especialmente com o

consumo de leite e derivados. Quando há impossibilidade de fazê-lo por meio de fontes nutricionais, é recomendável a administração de suplementos de cálcio, com avaliação de riscos e benefícios.

A vitamina D é um pró-hormônio sintetizado na pele pela exposição aos raios ultravioleta B (UVB) da luz solar. As fontes de vitamina D alimentares são escassas, e os seres humanos dependem principalmente da produção cutânea pelos raios UVB solares. A vitamina D, produzida na pele ou ingerida, sofre transformações químicas até se transformar em sua forma ativa (calcitriol), com importantes funções na fisiologia osteomíneral, especialmente no que se refere à absorção intestinal e à homeostase do cálcio. Além do seu papel na absorção intestinal de cálcio, a vitamina D exerce importante ação na musculatura periférica e no equilíbrio, podendo interferir no risco de quedas. Sua deficiência é comum em pacientes com osteoporose e fraturas de quadril. A concentração plasmática deve ser avaliada pela dosagem da 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), sobretudo em populações com risco para osteoporose e osteopenia. Não existe recomendação nem evidências que apoiem a dosagem da vitamina D na população em geral. Concentrações séricas de 25(OH)D são classificadas:



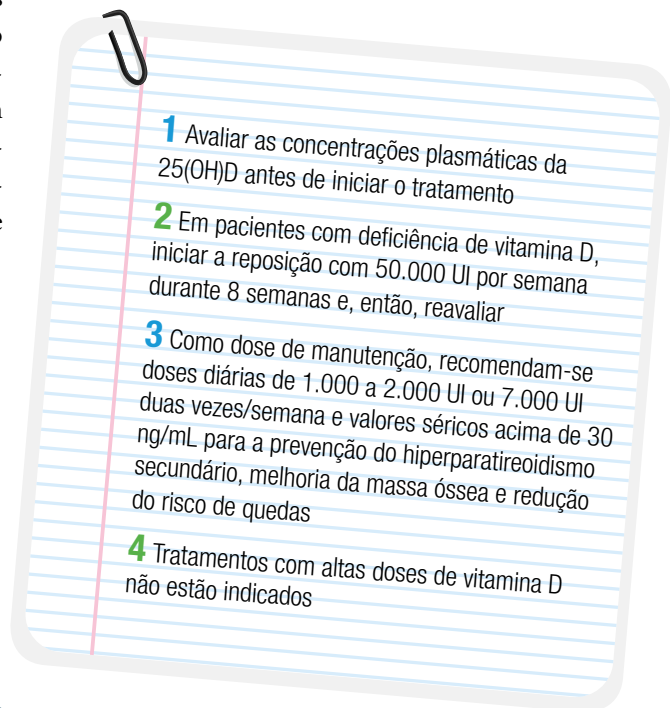
- 1** Abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) como deficientes
- 2** Entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) são insuficientes
- 3** Entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) são suficientes e consideradas ideais
- 4** Maiores que 100 ng/mL têm risco de intoxicação e hipercalcemia



Esses valores foram reconhecidos pela Endocrine Society e pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Estudos em mulheres na pós-menopausa demonstraram significativa diminuição do risco de fraturas de colo de fêmur e fraturas não vertebrais com suplementação de vitamina D em doses diárias acima de 800 UI, assim como aumento da força muscular, equilíbrio e redução de quedas. Em adultos com deficiência de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL), recomenda-se a administração de uma dose de ataque de 7.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana por 8 semanas, seguida da dose de manutenção entre 1.000 e 2.000 UI/dia ou 7.000 UI duas

vezes/semana. A inadequação dos níveis de vitamina D é tida como uma das potenciais causas da falha do tratamento medicamentoso da osteoporose (perda significativa de DMO e fraturas). Embora existam inúmeras evidências de associação de deficiência de vitamina D com várias doenças, doses elevadas de vitamina D não têm sido recomendadas, pois não há ensaios clínicos fase III com resultados substanciais e uniformes.

Vários trabalhos publicados comprovaram que a reposição de vitamina D não foi capaz de reduzir a mortalidade geral, prevenção do câncer ou doenças cardiovasculares, mesmo em altas doses. Os dados encontrados são controversos; portanto, serão necessários futuros estudos para estabelecer alguma relação de causa e efeito da deficiência de vitamina D e doenças. Em resumo, nas pacientes com osteoporose pós-menopausa, recomenda-se:



O uso de calcitriol deve ficar reservado para casos especiais, como insuficiência renal crônica, osteomalácia ou má absorção extrema.

Prevenção de quedas/adaptação para a casa segura

O pior desfecho de um episódio de queda é a fratura, e cerca de 80% das fraturas não vertebrais ocorrem devido a uma queda. Estas ocorrem da associação de diversos fatores de risco e situações ambientais que na maioria das vezes podem ser corrigidos. Pessoas iden-

tificadas com alto risco para fratura devem ser referendadas com prioridade a um programa de prevenção de quedas. Além dos itens já comentados, é importante a diminuição ou retirada do uso de psicotrópicos, correção da baixa acuidade visual e visitas regulares ao oftal-

mologista, avaliação da audição nos idosos, treinamento de marcha principalmente para aqueles que usam bengala ou andador.

Um ambiente seguro em casa e o máximo de cuidado na rua ajudam a prevenir quedas e evitar fraturas.

IMPORTANTE!

- 1 Ter uma boa iluminação nos ambientes da casa
- 2 Evitar o uso de tapetes ou posicioná-los no chão, de forma que não deslizem
- 3 Evitar os obstáculos em casa, para não tropeçar e cair (fios expostos no piso, animais dentro de casa)
- 4 Instalar corrimão nas escadas e nos banheiros (*box*) e usar tapete antiderrapante no banheiro
- 5 Evitar pisos molhados ou encerados
- 6 Usar sapatos fechados, de salto baixo e com solado antiderrapante
- 7 Não andar somente de meias nem de meias com chinelos

Como melhorar a adesão ao tratamento da osteoporose

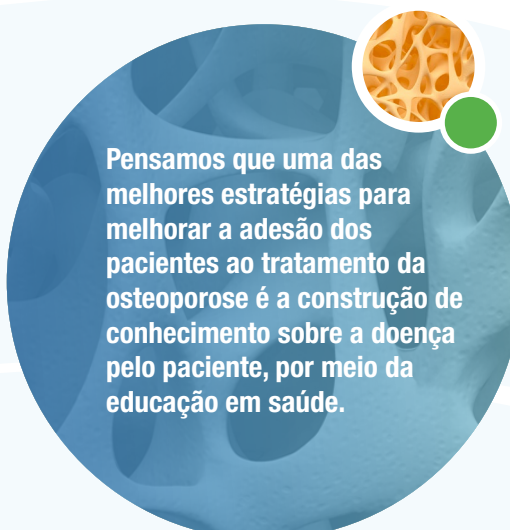
A baixa adesão às medicações é um problema identificado no tratamento da maior parte das doenças crônicas, dentre as quais a osteoporose. Apesar de termos disponibilizados medicamentos eficazes e seguros que reduzem efetivamente o risco de fraturas, muitos pacientes retardam o início do tratamento ou o fazem de forma inadequada. Ocorre que a má adesão acarreta consequências negativas, com falha terapêutica, altas taxas de hospitalização devido à fratura e maiores custos.

Os bisfosfonatos orais são praticamente considerados tratamento de primeira linha para mulheres com osteoporose pós-menopausa. Eles aumentam a densidade óssea e reduzem o risco de fraturas; entretanto, apesar dos vários benefícios desses medicamentos, estudos de revisões sistemáticas mostraram que a adesão e a persistência do seu uso são baixas. A adesão subótima diminui seus benefícios e está associada ao aumento da incidência de fraturas.

Estudos mostram que cerca de 30% a 50% das mulheres com osteoporose pós-menopausa não tomam corretamente os bisfosfonatos orais. Após 1 ano, apenas 28% a 74% persistem no tratamento correto prescrito devido a eventos adversos e necessidade de jejum em alguns esquemas. Maior adesão é verificada com as opções de tratamento com bisfosfonatos que não exigem jejum, como o risedronato com revestimento

entérico, e as formulações para uso mensal ou anual podem ser uma alternativa.

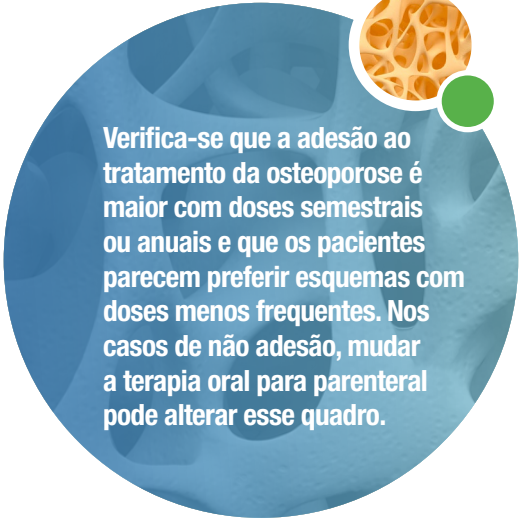
Trabalhar os fatores envolvidos com a não adesão ao tratamento da osteoporose é um grande desafio. Nos últimos anos, tem melhorado a adesão ao tratamento, com a introdução de novas medicações e ferramentas para o diagnóstico da osteoporose.



Pensamos que uma das melhores estratégias para melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento da osteoporose é a construção de conhecimento sobre a doença pelo paciente, por meio da educação em saúde.

Em um estudo que analisou mais de 8.500 pacientes para avaliar a persistência à medicação em longo prazo (até 5 anos), e não apenas por 1 ano, os autores observaram a persistência com os seguintes medicamentos: alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, raloxifeno e ranelato de estrôncio. A persistên-

cia cumulativa foi calculada após 6 meses, 1 ano e 5 anos, e a persistência após 6 meses foi de 70,7%; após 1 ano, 58,5; após 5 anos, 25,3%. Os principais determinantes da não persistência no primeiro ano foram as formulações com doses diárias, idade avançada e uso de glicocorticoides. O uso de esquema mensal e o de genéricos não afetaram a aderência. A manutenção aos medicamentos foi muito baixa, sugerindo que os esquemas mais espaçados ou por via parenteral pudessem aumentar a adesão ao tratamento.



Verifica-se que a adesão ao tratamento da osteoporose é maior com doses semestrais ou anuais e que os pacientes parecem preferir esquemas com doses menos frequentes. Nos casos de não adesão, mudar a terapia oral para parenteral pode alterar esse quadro.

O papel do médico é fundamental na determinação da adesão ao tratamento. Pacientes com fraturas, sobretudo aqueles com fraturas recentes, devem receber medicações que comprovadamente diminuam rapidamente o risco de novas fraturas, sendo a adesão ao tratamento um ponto fundamental. Por exemplo, para pessoas mais idosas ou mais frágeis com maior risco de fraturas e menor expectativa de vida, o objetivo primário do tratamento deve ser ministrar esquemas de tratamento mais simples, com início da eficácia mais rápido. Os médicos devem avaliar os benefícios das doses semanais x mensais ou assegurar a adesão com doses parenterais semestrais ou anuais.

Com o envelhecimento da população, a ocorrência da fratura por fragilidade óssea será maior, o que acarretará danos sociais e econômicos imensos. Reduzir a baixa adesão é um desafio que deve ser encarado por toda a equipe que assiste o paciente com osteoporose. Escolher as melhores intervenções associadas à maior adesão e determinar a melhor forma de enfrentar esse problema constituem um dever de todos nós.

Referências bibliográficas


1. Burke TN, Franca FJR, Meneses SRF de, Pereira MR, Marques AP. Postural control in elderly women with osteoporosis: comparison of balance, strengthening and stretching exercises. A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012;26(11):1021-31.
2. Gillespie LD, Roberts MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2)CD007146.
3. Jaleel A, Saag KG, Danila MI. Improving drug adherence in osteoporosis: an update on more recent studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(7):141-9.
4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44.
5. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501.
6. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2010;182(17):1864-73.
7. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro GS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women: The Brazilian Osteoporosis Study (Brazos). *Nutrit J.* 2009;8:6.
8. Radominski SC, Bernardo W, de Paula AP, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S2):S452-466.
9. van Boven JF, de Boer PT, Postma MJ, Vegter S. Persistence with osteoporosis medication among newly-treated osteoporotic patients. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(5):562-70.
10. Vasconcelos JT, editor. Osteoporose. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Barueri: Manole; 2019; p. 487-99.
11. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an up dated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27:367-76.



20


FALHA DE TRATAMENTO

Charles Heldan de Moura Castro



As fraturas em decorrência da osteoporose podem ser prevenidas com o tratamento farmacológico. O manejo farmacológico da osteoporose atualmente disponível inclui agentes antirreabsortivos (que inibem os osteoclastos), osteoformadores (que estimulam os osteoblastos) ou fármacos com dupla ação (simultaneamente estimulam os osteoblastos e inibem os osteoclastos). Os antirreabsortivos em uso clínico incluem os bisfosfonatos orais (alendronato, risedronato e ibandronato) e endovenosos (ibandronato e ácido zoledrônico), o denosumabe (anticorpo inibidor do ligante do ativador do receptor do fator nuclear κ B, RANK-L), raloxifeno (modulador seletivo do receptor de estrogênio – SERM) e a terapia de reposição hormonal (TRH). Essas moléculas promovem a apoptose de osteoclastos (bisfosfonatos) ou inibem o recrutamento dessas células (como o denosumabe). A teriparatida (análogo do hormônio da paratireoide – PTH –, aminoácidos 1-34) e a abaloparatida são agentes anabólicos que estimulam a formação óssea. O romosozumabe, anticorpo inibidor da esclerostina, é um agente com dupla ação que ao mesmo tempo estimula a formação óssea e inibe a reabsorção óssea. Abaloparatida e romosozumabe não estão disponíveis para uso clínico em nosso país.

O tratamento farmacológico e o não farmacológico da osteoporose visam prevenir fraturas, melhorando a resistência do osso, evitando as quedas e suas conseqüências. Os estudos demonstraram uma redução significativa no risco de fratura em pacientes que ganharam ou mantiveram densidade mineral óssea (DMO) durante a terapia farmacológica, em particular, com o uso de bisfosfonatos, em comparação com aqueles que receberam placebo. A evidência também aponta que ganhos maiores na DMO podem resultar em maior redução do risco de fratura.



Infelizmente os agentes farmacológicos não são eficazes em todos os pacientes que aderem adequadamente ao regime de tratamento. Um tratamento eficaz diminui o risco de fratura, mas não o elimina totalmente. Dessa forma, uma fratura durante a terapia não é necessariamente uma falha do tratamento, mas deve desencadear a reconsideração dos fatores de risco para fratura e possivelmente uma mudança nas estratégias de tratamento.

Normalmente, as reduções do risco de fraturas com o tratamento farmacológico variam de 30% a 70% para fraturas vertebrais, 40% a 50% para fraturas de quadril e 15% a 20% para fraturas não vertebrais. Assim, apenas as fraturas durante o curso do tratamento não podem ser tomadas como prova de falha do tratamento. O mes-

mo cenário também é observado quando avaliamos a resposta da DMO e dos marcadores de remodelação óssea ao tratamento instituído. Em vários estudos, o tratamento parece ser igualmente eficaz, independentemente do incremento induzido na DMO ou da supressão dos marcadores de remodelação óssea. Os estudos demonstram ainda que os pacientes que perdem DMO durante o tratamento apresentam um risco menor de fratura em comparação com os pacientes nos grupos controle que apresentam perda óssea. Essas observações sugerem que as alterações na DMO e nos marcadores de remodelação óssea são substitutas imperfeitas da eficácia antifratura.

A definição da “não resposta” ao tratamento é bastante complexa, uma vez que a proporção de pacientes que não respondem varia de acordo com o agente farmacológico utilizado. Para a maioria dos especialistas, a falha do tratamento pode ser definida por uma diminuição significativa na DMO ou fraturas recorrentes em um paciente em uso regular da terapia. Entretanto, pacientes em tratamento que apresentem perda de massa óssea podem ainda se beneficiar de redução do risco de fratura quando comparados ao placebo. Além disso, é importante enfatizar que a mudança na DMO é responsável por menos de 20% da redução do risco de fratura após terapia antirreabsortiva.


Uma recomendação pragmática acerca da definição e das estratégias a serem implementadas no cenário da falha de tratamento da osteoporose foi

elaborada por um grupo de trabalho da International Osteoporosis Foundation (IOF). De acordo com a opinião desses especialistas, a resposta ao tratamento pode ser avaliada por meio da história de fraturas incidentes, alterações na DMO e nos marcadores de remodelação óssea (C-telopeptídeo do colágeno tipo I – CTX – e propeptídeo aminoterminal do procolágeno I – PINP). O sucesso do tratamento é caracterizado pela ausência de novas fraturas, incremento na DMO e redução significativa nos marcadores de remodelação óssea em paciente aderente ao tratamento antirreabsortivo. Nesse cenário clínico, o risco de fratura é atenuado, e o tratamento deve ser mantido. Se tais critérios de boa resposta não forem alcançados dentro de 1 ano do início do tratamento, uma alteração no plano de tratamento deverá ser considerada. Na maioria das vezes, o insucesso terapêutico pode ser causado pelo uso inadequado da medicação ou pela presença de uma causa secundária não previamente identificada. Dessa forma, diante da falha de tratamento, é necessária uma revisão da adesão, causa mais provável para uma resposta insatisfatória, e uma busca por causas secundárias de osteoporose por meio de investigação clínica e laboratorial.

Para os pacientes a quem a adesão não for um problema ou não puder ser melhorada e em que outras causas de osteoporose secundária foram excluídas, o grupo de trabalho da IOF define a falha do tratamento da osteoporose nos cenários clínicos descritos a seguir:

Critérios clínicos de falha terapêutica no tratamento da osteoporose

- 1 Presença de duas ou mais fraturas incidentes por fragilidade (trauma com energia menor ou igual à queda da própria altura)
- 2 Presença de uma fratura incidente com perda significativa de DMO e/ou ausência de redução significativa do CTX ou PINP séricos com uso de agente antirreabsortivo
- 3 Perda significativa de DMO associada a ausência de redução significativa do CTX sérico ou PINP com agente antirreabsortivo



É importante também destacar, para o propósito da definição de falha terapêutica, que as fraturas da mão, crânio, dedos, pés e tornozelo não são consideradas fraturas por fragilidade.

Vários fatores de confusão devem ser observados na avaliação da resposta ao tratamento da osteoporose. O tempo mínimo a esperar pela resposta terapêutica são 12 meses de tratamento contínuo e com boa adesão.

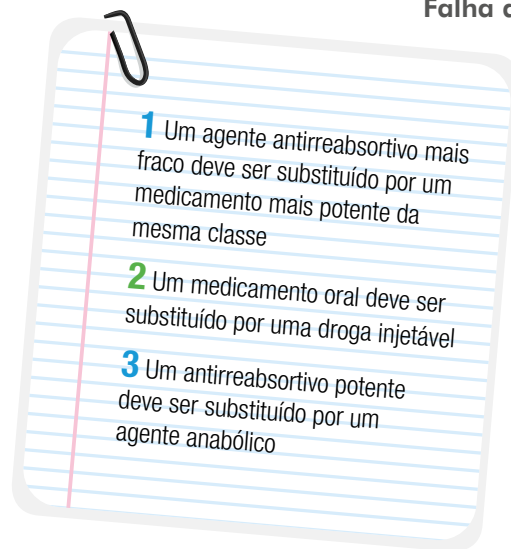
A perda de DMO mensurada por DXA (densitometria óssea com dupla emissão de raio x) considerada significativa deve ser igual ou superior a 5% na coluna lombar ou 4% no fêmur proximal, embora devamos considerar a mínima variação significativa (MVS) do equipamento. É fundamental considerar as limitações dos ensaios laboratoriais que medem os marcadores de remodelação óssea, e é recomendável que a avaliação sequencial dos marcadores de remodelação óssea utilize sempre o mesmo ensaio. Uma redução de ao menos 25% nos níveis basais para tratamentos com agentes antirreabsortivos e um aumento de ao menos 25% para agentes anabólicos (teriparatida) após 6 meses de intervenção são considerados significativos e clinicamente relevantes. Se os níveis pré-tratamento dos marcadores de remodelação não forem conhecidos, uma resposta positiva aos antirreabsortivos será uma diminuição abaixo do valor médio de adultos jovens saudáveis ou de mulheres na pré-menopausa.

Na prática clínica, os valores normais para mulheres saudáveis na pré-menopausa são inferiores a 0,280 ng/mL para o CTX e menores que 35 µg/L para o PINP. Valores similares podem ser esperados para o sexo masculino, já que a resposta é semelhante entre homens e mulheres.



As quedas são um importante fator para determinar o risco de fratura, e essa variável parece não ser afetada pelo tratamento farmacológico da osteoporose, exceção feita ao potencial efeito da vitamina D. Portanto, o risco e o histórico de quedas devem ser considerados ao analisar a resposta ao tratamento da osteoporose.

As evidências disponíveis para guiar a decisão terapêutica no caso da falha de tratamento são bastante escassas. Dados baseados em comparações indiretas e desfechos da DMO e marcadores da remodelação em estudos que compararam teriparatida e alendronato, ácido zoledrônico e alendronato e denosumabe e alendronato podem auxiliar na tomada de decisão. De acordo com o grupo de trabalho da IOF, as regras gerais recomendadas para falha de tratamento estão numeradas a seguir:



A falha da terapia é um fenômeno relativamente infrequente em pacientes aderentes e pode ocorrer em razão de atraso significativo na intervenção terapêutica. Frequentemente o tratamento é iniciado muito tarde na história natural da osteoporose, quando a deterioração da arquitetura óssea se encontra bem avançada. Se os pacientes com altas taxas de remodelação devem ser tratados com antirreabsortivos mais potentes e se os pacientes com osteoporose e baixa remodelação óssea precisam de agentes anabólicos, essa é uma questão em aberto. Por outro lado, a identificação precoce dos pacientes em risco muito elevado de fraturas deve ser priorizada com a utilização adequada de agentes farmacológicos mais potentes que possam mais rápida e eficazmente reverter a fragilidade. Pacientes com risco de fratura muito alto podem exigir um tratamento mais agressivo para minimizar e atingir um nível aceitável de risco. Evidências mais recentes apoiam a superioridade dos agentes anabólicos sobre fármacos antirreabsortivos na redução do risco de fratura vertebral em pacientes com risco de fratura muito alto. Os critérios de pacientes com muito alto risco de fraturas estão:

- Pacientes com fratura recente nos últimos 12 meses
- Pacientes com fraturas em vigência de terapia aprovada para osteoporose
- Indivíduos com múltiplas fraturas vertebrais
- Fraturas durante o uso de glicocorticoides
- Pacientes com massa óssea muito baixa (T-score inferior a -3,0)
- Pacientes com alto risco de quedas
- Pacientes com alto risco de fratura calculado pelo FRAX® corrigido para o NOGG

Como detalhado anteriormente, a falha do tratamento na osteoporose deve ser considerada no caso de duas ou mais fraturas incidentes, perda significativa de DMO ou não supressão da reabsorção óssea em um paciente que foi tratado por mais de 12 meses com um agente antirreabsortivo com boa adesão e sem causas secundárias de perda óssea ou fratura. O insucesso do tratamento geralmente deve levar à mudança do tratamento. A maioria da evidência disponível trata de estudos de transição entre agentes farmacológicos e não necessariamente reflete o cenário da falha de tratamento. Na maioria dos casos e considerando o custo elevado dos agentes anabólicos, o manejo da falha de tratamento consistirá na substituição de um antirreabsortivo por outro agente antirreabsortivo mais potente ou injetável. Por outro lado, a transição para um tratamento anabólico ou para um fármaco com ação dupla (romosozumabe, quando disponível) deve ser considerada no caso de osteoporose grave (fratura vertebral grave, múltiplas fraturas ou risco iminente de fratura).

A substituição do alendronato por denosumabe ou ácido zoledrônico foi investigada em um estudo clínico envolvendo mulheres na pós-menopausa com osteoporose que haviam sido tratadas em média por mais de 6 anos com alendronato. Os marcadores de remodelação óssea diminuíram de forma semelhante nos pacientes tratados com denosumabe ou ácido zoledrônico, no entanto, a supressão foi mais uniforme e sustentada com o tratamento com denosumabe. A DMO aumentou mais significativamente na coluna lombar e no quadril em pacientes tratados com denosumabe em comparação com aqueles tratados com ácido zoledrônico. Os dados sobre fraturas no estudo foram reportados como evento adverso. Houve 7 fraturas em 322 mulheres tratadas com denosumabe e 15 fraturas nas 321 mulheres tratadas com ácido zoledrônico. Outras evidências mencionadas anteriormente demonstram que a transição de um bisfosfonato oral para a terapia anabólica com a teriparatida ou com o romosozumabe se associa a melhores desfechos de densidade óssea e maior redução do risco de fraturas vertebrais e clínicas.



Em conclusão, uma minoria dos pacientes que aderem ao tratamento pode não responder ao plano terapêutico implementado. As razões para o insucesso terapêutico em paciente aderente e sem causas secundárias de osteoporose incluem atraso no diagnóstico e na intervenção terapêutica ou uso de fármacos inadequados para a gravidade da osteoporose.

No entanto, nenhum tratamento elimina completamente o risco de fraturas por fragilidade, e essa limitação deve ser reconhecida. O monitoramento da resposta ao tratamento deve ser contínuo em longo prazo, e o sucesso do tratamento requer ausência de novas fraturas, manu-

tenção ou ganho de densidade óssea e resposta adequada dos marcadores de remodelação óssea. Uma investigação cuidadosa com implementação de mudanças do plano terapêutico deve ser instituída quando os parâmetros de sucesso não são alcançados.

Referências bibliográficas

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
2. Bonafede M, Shi N, Barron R, Li X, Crittenden DB, Chandler D. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):26-33.
3. Bouxsein ML. Mechanisms of osteoporosis therapy: a bone strength perspective. *Clin Cornerstone.* 2003;Suppl 2:S13-21.
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077-82.
5. Deloumeau A, Moltó A, Roux C, Briot K. Determinants of short term fracture risk in patients with a recent history of low-trauma non-vertebral fracture. *Bone.* 2017;105:287-91.
6. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769-74.
7. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):817-24.

8. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317-26.
9. Hadji P, Gamberdinger D, Spieler W, Kann PH, Loeffler H, Articus K, et al. Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study: results of a randomised, multicentre trial comparing the effect of zoledronic acid or alendronate on bone metabolism in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):625-33.
10. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):2141-50.
11. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344-52.
12. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):775-80.
13. Keaveny TM, McClung MR, Wan X, Kopperdahl DL, Mitlak BH, Krohn K. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone.* 2012;50(1):165-70.
14. Kendler DL, Marin F, Zerbini CA, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;391(10117):230-40.
15. Langdahl BL, Harslof T. Medical treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011;3(1):17-29.
16. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):197-213.
17. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3163-70.
18. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
19. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1765-9.
20. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2007;40(5):1238-43.
21. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *New Engl J Med.* 2017;377:1417-27.
22. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028-39.




FRATURA POR FRAGILIDADE



21

ABORDAGEM NAS FRATURAS DE FRAGILIDADE

Claudio Marcos Mancini Junior



Introdução

A osteoporose é uma doença esquelética caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas. Existem vários tipos de fraturas que o ortopedista deve abordar, e as fraturas por fragilidade óssea são um enorme desafio aos cirurgiões, devido à complexidade envolvida na sua fixação e estabilização das fraturas que exigem procedimentos cirúrgicos.

O objetivo primordial do tratamento de qualquer fratura envolvida é obter a consolidação na posição anatômica para a recuperação da funcionalidade máxima, além de evitar o maior risco de complicações.

Para o tratamento das fraturas ortopédicas e por fragilidade óssea, podem ser utilizados os meios não cirúrgicos e cirúrgicos. Na abordagem do tratamento não cirúrgico, isso é alcançado por meio das técnicas de imobilização que auxiliam na consolidação das fraturas e, ao mesmo tempo, na reabilitação funcional completa.

Em relação à abordagem das fraturas de origem cirúrgica, qualquer técnica visa minimizar lesões adicionais nos tecidos e ossos, as quais podem ser capazes de retardar a consolidação das fraturas.

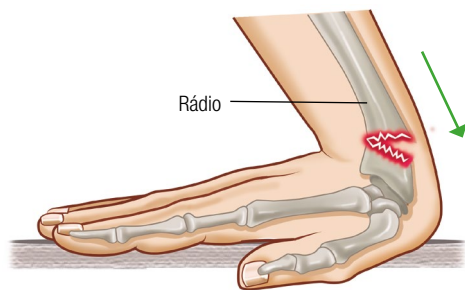
Fraturas por fragilidade óssea

As fraturas na região do punho – fratura de Colles (rádio distal) –, as fraturas vertebrais por compressão e as fraturas do quadril e periféricas (não vertebrais) são as mais comuns nos pacientes com osteoporose.

Fratura do rádio distal

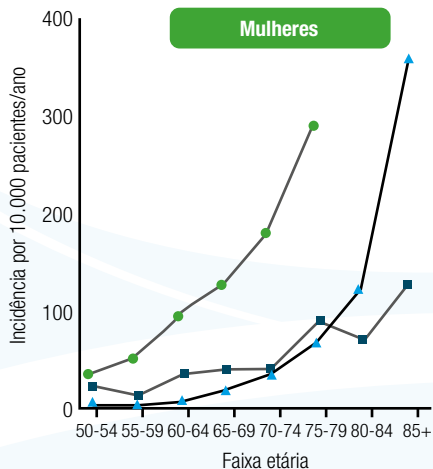
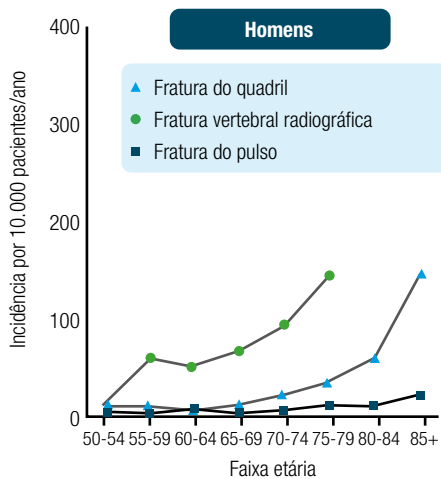
As fraturas do rádio distal mostram um padrão comportamental diferente entre homens e mulheres quando comparadas às fraturas vertebrais e do quadril. Mulheres brancas na faixa entre 45 e 60 anos demonstram um aumento da incidência dessas fraturas, com declínio e estabilização ao longo dos anos. Alguns fatores relacionam-se com o aumento da incidência dessas fraturas, entre os quais podemos citar o período menopausal com a diminuição hormonal e, com isso, maior reabsorção óssea.

Outros fatores estão ligados a reflexos neuromusculares alterados que ocorrem com o envelhecimento e, como resultado, uma tendência de quedas laterais ou para trás. Essas fraturas do rádio distal geralmente são causadas por quedas (**Figura** a seguir) que ocorrem com o braço esticado, com a mão estendida e com o punho em dorsiflexão, havendo um impacto entre o solo e a região do punho, ocasionando a fratura do rádio distal.



Fratura de Colles

Dados mostram que o risco ao longo da vida de uma mulher em ter fratura de punho aos 50 anos é de 16,6%, caindo para 10,4% aos 70 anos. Mais de 50% dessas fraturas ocorrem em mulheres com mais de 65 anos de idade. A incidência das fraturas do punho nos homens é relativamente baixa e não aumenta muito com a idade, o que se deve principalmente à presença hormonal, no homem, com a testosterona – a queda só se inicia a partir da sétima década de vida. A incidência em homens ao longo da vida é de 2,9% aos 50 anos e de 1,4% aos 70 anos (Gráfico).

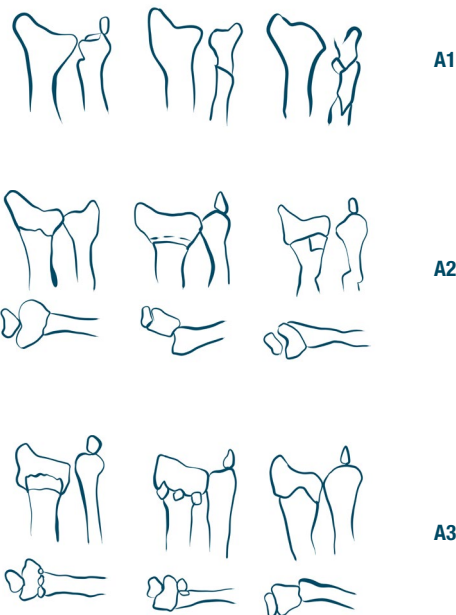


Incidência das fraturas do rádio distal, vertebral e do quadril

Abordagem das fraturas do rádio distal

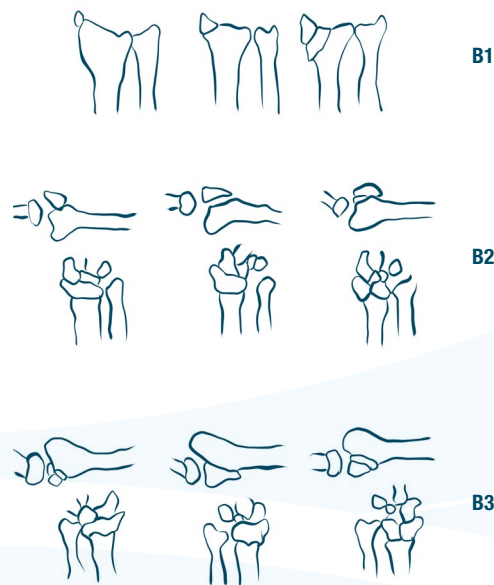
As fraturas do rádio distal podem ocorrer em traços simples até traços de fraturas com multifragmentos, e ainda em fraturas extra-articulares, intra-articulares, podendo ser cominutivas ou não.

Fratura extra-articular



A1 - Só a ulna. A2 - Terço distal do rádio, sem cominuição, nem impactação. A3 - Terço distal do rádio, com cominuição ou impactação

Fratura intra-articular marginal (mantém-se o bloco epimetafisário)



B1 - Estiloides. B2 - Fragmento dorsal (Barton). B3 - Fragmento volar (Barton invertido)

Fratura intra-articular cominutiva

C1 - Mantém-se a congruência da articulação da fratura metafisária simples. **C2** - Perda da congruência da articulação da fratura metafisária simples. **C3** - Cominuição metafisária no rádio e na ulna

A abordagem dessas fraturas depende de vários fatores, como tipo de fratura, idade, comorbidades, além de fatores que o ortopedista tem de decidir no seu tratamento. As fraturas de Colles geralmente são deslocadas e exigem redução e fixação. Em alguns casos de pouco desvio, podem ser usadas as técnicas de imobilização. As fraturas de Colles, em sua grande maioria, se consolidam, mas essa consolidação pode ser viciosa e levar a uma interferência na função articular e no quadro algíco.

A abordagem não cirúrgica inclui a imobilização gessada até o seu período de consolidação entre 6 e 8 semanas em média, seguida de reabilitação funcional.

Com relação ao tratamento cirúrgico, existem diversas técnicas, como a fixação com fios de Kirschner (não indicada para os pacientes com fragilidade óssea), por apresentarem baixa resistência a forças de torque e flexão (Figura).



Fixação da fratura distal do rádio com fios de Kirschner cruzados

Outra técnica empregada para a fixação das fraturas do terço distal do rádio são as placas e os parafusos, uma vez que elas fornecem resistência e estabilidade para neutralizar as forças no membro lesionado, permitindo uma reabilitação pós-operatória funcional. Todos os métodos devem ser empregados com remoção mínima do tecido mole. Nas fraturas por fragilidade óssea, a placa volar é utilizada com frequência para a estabilização da fratura, como demonstrado a seguir.



Placa volar para fratura do terço distal do rádio

Fraturas vertebrais

As fraturas vertebrais são as mais comuns entre as fraturas por fragilidade óssea. Historicamente, acreditava-se que as fraturas vertebrais fossem mais comuns nas mulheres do que nos homens. A prevalência das fraturas a partir dos 50 a 60 anos é semelhante, se não maior em homens, possivelmente decorrente do maior número de traumas. A maioria das fraturas vertebrais em mulheres idosas ocorre em atividades normais, como levantar, arrumar uma cama, pegar peso, e não necessariamente através de uma queda. Observe a incidência das fraturas no Gráfico anterior.

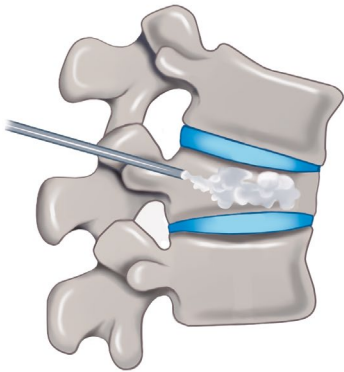
Muitas fraturas vertebrais são assintomáticas, também conhecidas por subclínicas. Uma das classificações mais utilizadas para as fraturas vertebrais por fragilidade é a de Genant.

Abordagem das fraturas vertebrais

As fraturas vertebrais agudas por compressão podem ser dolorosas e causar incapacidade funcional, enquanto várias fraturas subclínicas “silenciosas” por compressão têm como consequência uma cifose e perda de estatura. A maioria das fraturas vertebrais por compressão é tratada de forma não cirúrgica, por meio de imobilização com coletes para alívio do quadro algíco durante algumas semanas.

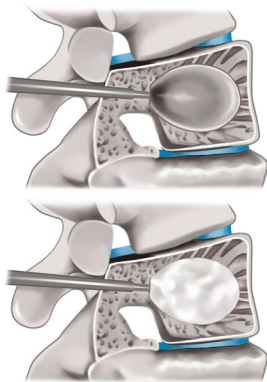
Alguns casos agudos dessas fraturas são abordados sob a forma cirúrgica, por meio de duas técnicas empregadas: a vertebroplastia e a cifoplastia.

Na primeira, ocorre uma abordagem percutânea no corpo vertebral feita através dos pedículos vertebrais, e é injetado cimento ósseo (polimetilmetacrilato – PMMA) na fratura sob pressão, por meio de uma cânula, enquanto o cimento ainda está na forma líquida. Esse procedimento estabiliza a fratura, e ocorre um alívio imediato da dor, o suficiente para o retorno às atividades de rotina quase de imediato (Figura).



Técnica de vertebroplastia

Na cifoplastia, utilizam-se cânulas bilateralmente para permitir a introdução de balões que se expandem com uma solução salina opaca. Ocorrem certa elevação da placa terminal e, portanto, uma pequena correção da deformidade vertebral. A colocação do balão cria um espaço no interior da vértebra, onde é injetado o cimento ósseo em um estado um pouco mais viscoso do que na vertebroplastia (Figura).



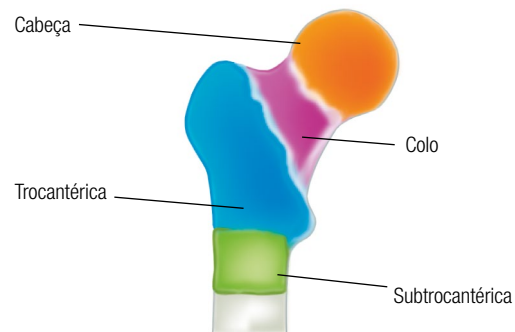
Técnica da cifoplastia

Se considerarmos os benefícios entre os tratamentos de forma conservadora e cirúrgica, ambos os procedimentos parecem ser eficazes para aliviar a dor em poucos dias, na maioria dos indivíduos. Um estudo não randomizado mostrou benefício maior em relação ao

quadro algico, retorno rápido à função e diminuição das interações na vertebroplastia *versus* pacientes tratados conservadoramente. Uma revisão sistemática favoreceu um efeito terapêutico e alguma superioridade para a cifoplastia em relação ao tratamento conservador. Nessa metanálise, os autores sugerem que a técnica de cifoplastia poderia estar associada a menores complicações, como extravasamento do cimento ósseo para o canal medular, quando comparado com a vertebroplastia. Esse extravasamento do cimento ósseo pode provocar alterações graves, inclusive com sequelas neurológicas.

Fratura do quadril

As fraturas do quadril são anatomicamente divididas em: fraturas da cabeça do fêmur, colo do fêmur (intra e extracapsular), trocantérica e subtrocantérica (Figura).



Divisão anatômica para as fraturas do fêmur

Na maioria da população, as fraturas do quadril aumentam exponencialmente com a idade tanto em mulheres como em homens (Figura). Acima dos 50 anos de idade, a incidência das fraturas entre mulheres e homens é de cerca de 2 para 1. A maioria das fraturas do quadril acontece por uma queda da própria altura, e 90% ocorrem em pessoas com mais de 50 anos de idade.

O risco de uma fratura do quadril em uma mulher acima de 50 anos ocorrer ao longo de 10 anos é de 0,3%, aumentando para 8,7% quando ela tem 80 anos. Os valores correspondentes para homens giram em torno de 0,2% a 2,9%, respectivamente.

As fraturas do quadril são decorrentes de possíveis causas, como a diminuição dos reflexos neuromusculares, baixa qualidade muscular por causa da sarcopenia, calçados inadequados, tapetes e fios soltos na casa. Isso poderá levar ao aumento do número de quedas e, conseqüentemente, ao risco de fraturas. A direção da queda é importante, e é mais provável que uma queda diretamente sobre o quadril (de modo lateral) cause fratura do que uma queda frontal.

A mortalidade por fratura do quadril é mais alta em homens do que em mulheres e aumenta com a idade, com uma maior incidência para aqueles com comorbidades presentes e mau estado funcional pré-fratura.

Assim como acontece com a taxa de mortalidade, as fraturas do quadril contribuem para a incapacidade funcional. As fraturas do quadril têm alto grau de complicação, e seus pacientes podem ser acometidos por úlceras de pressão, broncopneumonias e infecções do trato urinário.

Um dos maiores desafios é fazer com que o paciente volte a andar de forma segura para evitar novas quedas. Muitos dos pacientes acometidos pela fratura do quadril necessitaram usar um meio auxiliar de marcha (muleta, bengala ou andador) e até mesmo cadeira de rodas.

Abordagem das fraturas do quadril

As fraturas intertrocantéricas do quadril geralmente são fixadas com um dispositivo de parafusos deslizantes (DHS – *dynamic hip screw*, parafuso dinâmico de quadril), os quais permitem a compressão dos fragmentos da fratura no suporte de peso (Figura).



Estabilização da fratura do quadril com DHS

As fraturas subcapitais do colo do fêmur exigem artroplastia de algum tipo, na maioria dos casos, devido à alta incidência de necrose avascular e não consolidação da fratura. Recentemente, o desenvolvimento das hastes intramedulares com travamento melhorou muito a estabilização das fraturas nos ossos osteoporóticos (Figura).



Fixação na fratura do fêmur com haste intramedular com bloqueio

Conclusão

A osteoporose é uma doença que apresenta um grande impacto sobre a saúde pública. As consequências das fraturas osteoporóticas são enormes e devastadoras não apenas para o paciente, mas também para todos os serviços de saúde. Serviços de prevenção de re-fraturas, como o FLS, têm sido implantados para evitar novas fraturas. No Brasil, há mais de 35 serviços cadastrados, trabalhando na prevenção de novas fraturas por fragilidade óssea, com sucesso econômico e sobretudo na qualidade de vida dos pacientes envolvidos.

Referências bibliográficas

1. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361(6):557-68.
2. Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown C, Tornetta P III, Koval KJ, Wirth MA, editores. *Rockwood & Green's Fractures in Adults*. 6. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Canale ST. *Campbell's Operative Orthopaedics*. 10. ed. St Louis: Mosby-Year Book; 2003.
4. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med*. 1991;151(10):2026-32.
5. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646-50.
6. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993;137(9):1001-5.
7. Diamond TH, Bryant C, Browne L, Clark WA. Clinical outcomes after acute osteoporotic vertebral fractures: A 2-year non randomised trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Med J Aust*. 2006;184(3):113-7.
8. Gustilo RB, Merkow RL, Templeman D. The management of open fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72(2):299-304.
9. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 2009;361(6):569-79.

10. Krettek C, Schandelmaier P, Miclau T, Tscherne H. Minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis (MIPPO) using the DCS in proximal and distal femoral fractures. *Injury*. 1997;28 Suppl 1:A20-30.
11. Melton LJ. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, editores. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Nova Iorque: Raven Press; 1988. p. 133-54.
12. Nevitt MC, Cummings SR. 1993. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: The study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(11):1226-34.
13. Pradhan BB, Bae HW, Kropf MA, Patel VV, Delamarter RB. Kyphoplasty reduction of osteoporotic vertebral compression fractures: correction of local kyphosis versus overall sagittal alignment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(4):435-41.
14. Ruedi TP, Buckley R, Moran C, editores. *AO Principles of Fracture Management*. 2. ed. Nova Iorque: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2007.
15. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, Jarvik JG, Osborne RH, Heagerty PJ, et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo-controlled trials: meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d3952.
16. Taylor RS, Fritzell P, Taylor RJ. Balloon kyphoplasty in the management of vertebral compression fractures: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2007;16(8):1085-100.
17. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. 2001. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*. 2001;29(6):517-22.

CONSOLIDAÇÃO DE FRATURAS E OS MEDICAMENTOS PARA OSTEOPOROSE

Fabio Tavano

Introdução

A consolidação da fratura e o reparo ósseo são processos que refletem eventos fisiológicos que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário do esqueleto. A cicatrização da fratura ocorre por um processo verdadeiramente regenerativo, por meio de uma cascata de eventos de expressão gênica em que células progenitoras mesenquimais (CPM) respondem à sinalização de diversas citocinas de função inflamatória e imunológica, restaurando o osso danificado à sua composição celular, estrutura e função biomecânica pré-lesão.

Conceitos atuais sugerem que os fatores de crescimento apresentem ação reguladora da proliferação e diferenciação celular, além de contribuírem para a síntese de matriz extracelular do tecido ósseo durante o processo de reparação e remodelação da fratura.

Diversos estudos publicados têm dado atenção especial ao diagnóstico e tratamento de fraturas osteoporóticas, demonstrando que os processos fisiológicos de reparação e remodelação de fraturas estão prejudicados, devido a alterações celulares locais e sistêmicas, além do suporte vascular e da deteriorização progressiva de propriedades biomecânicas ósseas encontradas na osteoporose.

Diversas estratégias têm sido utilizadas para acelerar ou melhorar clinicamente o processo de reparo e cicatrização da fratura. Pesquisas incluindo o uso de terapia biofísica, por meio de campos eletromagnéticos e ultrassonografia pulsada local, utilização de terapia biológica, com enxertos no local da fratura de materiais osteogênicos e de terapia com agentes farmacológicos sistêmicos de efeito anabólico, têm sido analisadas a fim de otimizar as condições desfavorecidas das fraturas osteoporóticas, principalmente em pacientes idosos.

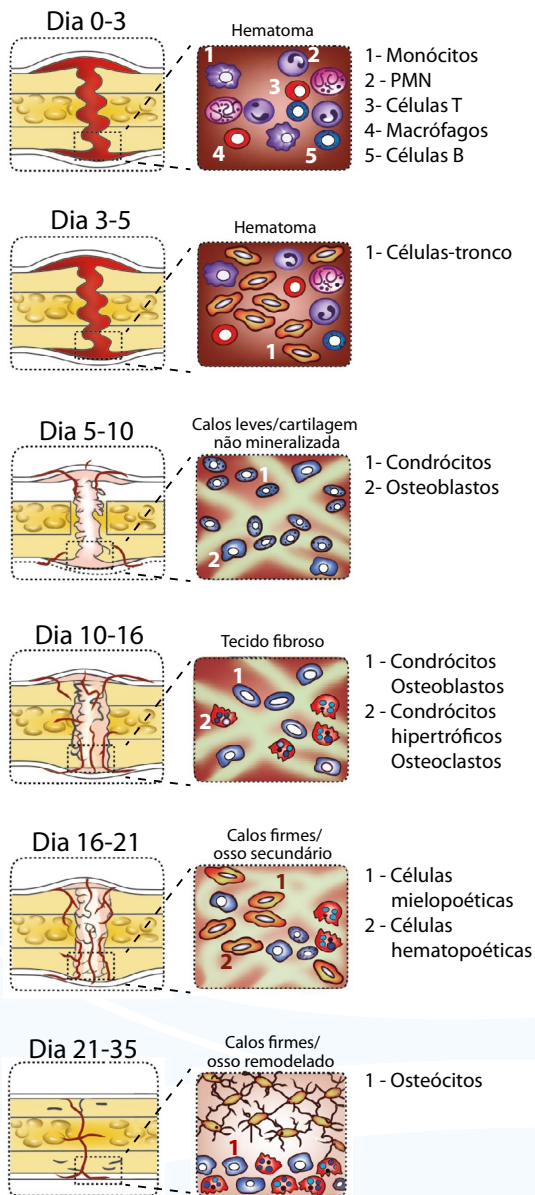
Neste capítulo, serão revisados os processos fisiológicos de reparação e remodelação da fratura óssea e a complexa relação entre a consolidação da fratura e o uso de terapia farmacológica na osteoporose.

Cicatrização da fratura óssea

Do ponto de vista histológico, a cicatrização das fraturas tem sido classicamente classificada em dois tipos. O primeiro, denominado de cicatrização primária ou direta, ocorre em condição única, na qual os fragmentos da

fratura estão anatomicamente alinhados através de uma estabilização mecânica rígida. Esse tipo de cicatrização é caracterizado pela formação óssea intermembranosa, com remodelação direta do osso cortical, sem a formação de calo ósseo.

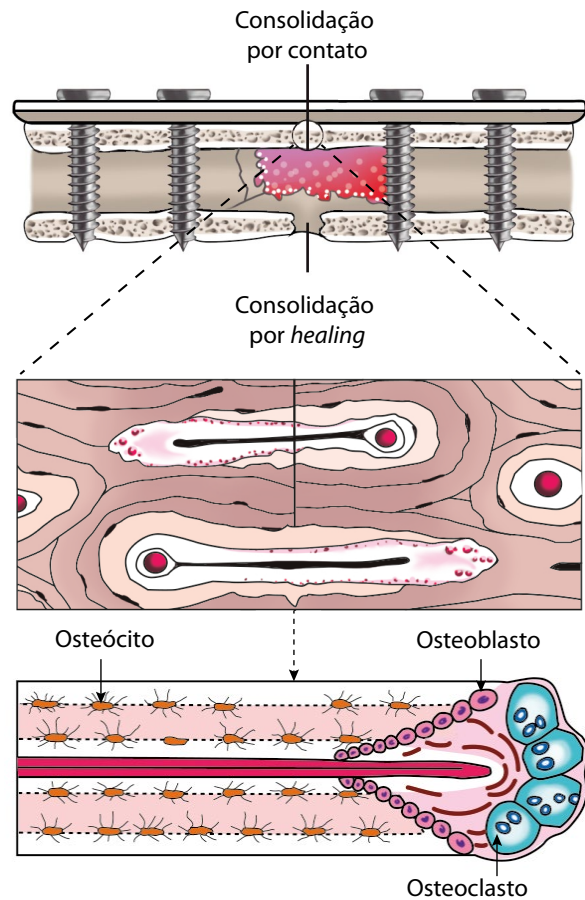
O segundo tipo de cicatrização de fratura, denominada de secundária ou indireta, é a forma mais comum de consolidação de fraturas, principalmente em ossos longos com osteoporose. A cura da lesão ocorre a partir de um processo sequencial de cicatrização óssea endocondral e intramembranosa, caracterizada por uma fase inicial anabólica inflamatória, com a formação de um calo fibrocartilaginoso, seguida de fase reparadora ou proliferativa, com a substituição do calo mole recém-formado por um calo rígido estável, finalizando a cicatrização com uma fase prolongada de remodelação óssea, por meio de etapas acopladas de reabsorção do calo ósseo e formação de tecido ósseo organizado, reconstituindo as características originais do osso fraturado (Figura).



Representação das etapas temporais de cicatrização secundária ou indireta da fratura, incluindo as fases inflamatória, reparadora e remodeladora

Cicatrização primária ou direta da fratura

Esse modelo de cicatrização ocorre em situação de absoluta estabilidade, com o contato anatômico entre os fragmentos com a formação de estruturas celulares de remodelação, em formato de cones, próximos à linha de fratura. Esses cones são formados por osteoclastos agrupados na extremidade proximal da fratura, com a função de reabsorver o tecido ósseo desvitalizado e por osteoblastos maduros, presentes nas paredes posteriores dos cones, com a função de produzirem matriz óssea (Figura).



Cicatrização primária ou direta com formação de "cones" celulares de remodelação

Com a deposição nas lacunas da matriz organizada em lamelas, ocorrem a penetração de pequenos vasos capilares e a gradual mineralização do tecido. Restabelecem-se, assim, o sistema de Harvers e a completa regeneração da arquitetura do osso lamelar.

Cicatrização secundária ou indireta da fratura

Fase inflamatória

O início do processo de cicatrização óssea secundária ocorre imediatamente após a fratura, com

extravasamento sanguíneo e formação de coágulo local por meio de agregação plaquetária. Com o sangramento, forma-se um ambiente inflamatório com intensa migração de células, incluindo linfócitos, macrófagos, eosinófilos e neutrófilos, responsáveis pela liberação de citocinas (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) com propriedades quimiotáticas sobre as CPM. Nessa etapa, as células de ação fagocitária, auxiliadas pelos osteoclastos locais, desempenham importante papel na remoção do tecido ósseo desvitalizado da fratura, preparando a área para a formação do tecido de granulação fibrovascular. Fatores de sinalização celular e molecular, como BMPs, FGF, TGF- β , PDGF, IGF, VEGF, e fatores de expressão genética, são responsáveis pela diferenciação das CPM em condroblastos, fibroblastos e células osteoprogenitoras, além de estimularem a angiogênese da região subperiosteal e intramedular nas bordas da fratura.

A partir da ativação e maturação de condrócitos, ocorre a formação do calo cartilaginoso na região central da fratura, que posteriormente sofre mineralização, constituindo o primeiro estágio de estabilização mecânica dos fragmentos.

Fase reparadora ou proliferativa

Essa fase é iniciada com a formação e infiltração de pequenos vasos sanguíneos em direção ao centro do calo mole. A partir da revascularização do tecido cartilaginoso, ocorrem o recrutamento e a diferenciação de células osteoprogenitoras (pré-osteoblastos) em osteoblastos maduros, por meio da sinalização de moléculas da Wnt. Nessa etapa de cicatrização da fratura ocorre o processo de substituição do calo mole cartilaginoso por um calo ósseo rígido desorganizado, formado pelo modelo de ossificação intermembranosa,

em que osteoblastos maduros são responsáveis pela secreção de matriz óssea, rica em colágeno, e o fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF) em reabsorver o tecido cartilaginoso. Gradualmente ocorre a mineralização aleatória da matriz, com presença de osteoblastos alinhados na superfície e esparsos osteócitos em seu interior, tornando o calo ósseo rígido e estável clinicamente.

Fase de remodelação

A última etapa da cicatrização da fratura é caracterizada pela remodelação do tecido ósseo desorganizado, em que ocorre uma fase acoplada de reabsorção do calo duro seguida de formação por osso lamelar mineralizado e revascularizado. O início do processo de remodelação é marcado pela reabsorção do calo ósseo, pela ação de enzimas proteolíticas secretadas pelos osteoclastos, formando verdadeiras lacunas no tecido ósseo recém-formado. Por meio da via de sinalização da Wnt, os osteoblastos são ativados para formação e deposição de tecido ósseo lamelar, de forma concêntrica nas lacunas. Com a gradual mineralização e formação de canais vascularizados, o sistema de Havers é restaurado, finalizando o processo de remodelação da fratura, com retorno do osso à sua forma anatômica e biomecânica original.

Impacto clínico da osteoporose na cicatrização da fratura

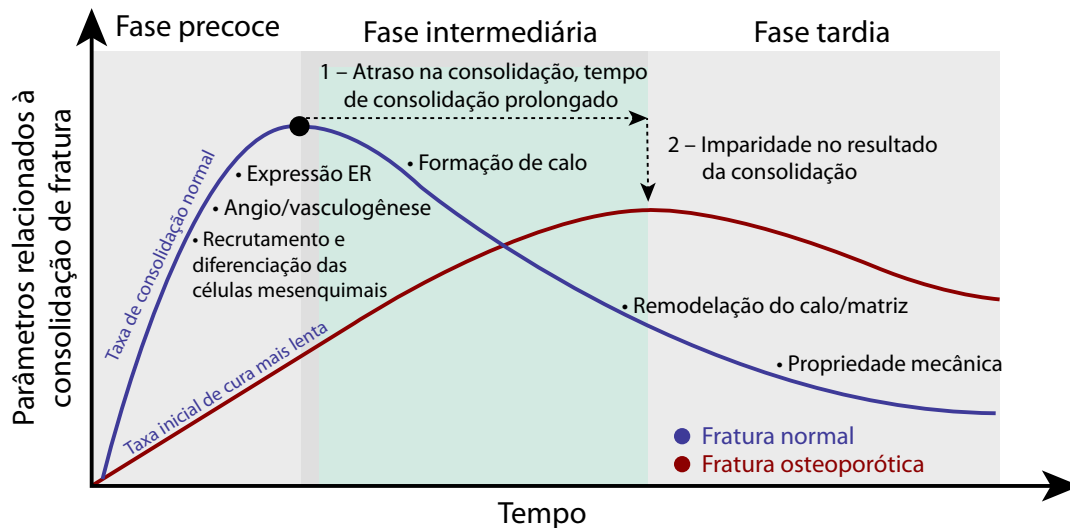
A osteoporose é um processo sistêmico progressivo, caracterizado pela diminuição da massa óssea, com alteração da microarquitetura e consequente redução da resistência mecânica do osso, levando a um aumento no risco de fraturas.



A relação direta da osteoporose com o processo fisiológico de cicatrização da fratura é complexa, de difícil evidência clínica, levando em consideração as inúmeras condições desfavoráveis associadas, incluindo idade, fatores hereditários, doenças secundárias, hábitos de vida e nutricionais, além de medicamentos que alteram a densidade mineral óssea.

Estudos pré-clínicos demonstraram que as alterações estruturais e celulares da osteoporose influenciam negativamente a qualidade e o tempo de cicatrização da fratura, repercutindo diretamente nas propriedades mecânicas do osso recém-formado. Distúrbios de sina-

lização, recrutamento e diferenciação de CPM, além de insuficiente revascularização local, podem levar a um retardo de formação do calo fibrocartilaginoso e consequente atraso na remodelação do calo rígido em tecido ósseo maduro ([Gráfico](#)).



Representação gráfica da evolução temporal de fases da cicatrização na fratura osteoporótica

Adaptado de Cheung WH *et al.*, 2016.

Influência de medicamentos para osteoporose na cicatrização da fratura

Frequentemente pacientes são diagnosticados com osteoporose na fratura aguda de baixo impacto em ossos longos ou na coluna vertebral. Em conformidade com as principais diretrizes mundiais de tratamento para osteoporose, esses indivíduos têm indicação de iniciar ou manter terapia medicamentosa adequada para osteoporose, entretanto devemos ter conhecimento do potencial efeito do fármaco sobre o processo de cicatrização de fraturas. Basicamente esses medicamentos são separados em duas classes terapêuticas: **agentes antirreabsortivos**, constituídos em bisfosfonatos, denosumabe, terapia hormonal (TH) e moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), além de **agentes anabólicos**, incluindo teriparatida e romosozumabe.

Bisfosfonatos

Atualmente os bisfosfonatos são os agentes antirreabsortivos mais utilizados para tratamento da osteoporose no mundo. Essa classe terapêutica atua diretamente na função e viabilidade dos osteoclastos maduros, inibindo a ação da enzima farnesil pirofosfato sintase, levando à perda da borda em escova e consequente apoptose celular. Seu potente efeito de redução da reabsorção óssea é alvo de preocupação em relação às fases da cicatrização da fratura, onde a reabsorção do tecido ósseo tem grande importância no mecanismo de reparo da fratura.

Os possíveis efeitos negativos desses fármacos sobre a cicatrização das fraturas têm sido amplamente estudados em modelos pré-clínicos. De maneira geral, os resultados apresentados confirmam um retardo na fase

de remodelação do calo ósseo para o osso lamelar organizado, mantendo o calo duro por tempo prolongado e com aumento do seu volume.

Entretanto, uma metanálise publicada com ensaios clínicos randomizados avaliou o efeito dos bisfosfonatos orais e endovenosos na consolidação de fraturas de ossos longos, concluindo que não houve efeito clínico significativo na cicatrização das fraturas, com exceção de raras fraturas atípicas do fêmur, em que o retardo de consolidação esteve presente em 26% dos casos. Os autores ainda concluíram que a eficácia associada aos bisfosfonatos na redução do risco de fraturas secundárias supera o potencial prejuízo no tempo de cicatrização de fraturas.

Denosumabe

Apesar de se tratar de um potente agente antirreabsortivo de alta afinidade e especificidade do RANKL, que atua na redução da diferenciação e atividade da linhagem de osteoclastos, o denosumabe apresentou, em estudos pré-clínicos comparativos com bisfosfonatos e grupo controle, sobre a cicatrização de fratura de fêmur em animais, incremento na quantidade e qualidade do calo ósseo mineralizado. Todavia, o período de reabsorção e remodelação do calo duro encontrado no estudo foi maior com denosumabe.

Uma subanálise realizada do estudo FREEDOM no grupo de mulheres pós-menopausa com osteoporose, que apresentaram fraturas não vertebrais na vigência do uso de denosumabe, não revelou retardo significativo no tempo de consolidação de fraturas, sendo considerada segura a sua administração próxima ou durante o processo de cicatrização da fratura.

Terapia hormonal e SERM

A TH com estrogênios e progestagênios, além do uso de SERM, apresenta ação protetora contra a reabsorção óssea em mulheres na pós-menopausa. Estudos pré-clínicos com uso de TH ou SERM na consolidação de fraturas em ossos longos de animais apresentaram inibição moderada na remodelação de calo ósseo, porém sem prejuízo da fase de reparação da fratura. Os resultados mostraram um aumento da condrogênese no início da fase reparadora, com consequente aumento de volume do calo duro.

Teriparatida

A teriparatida é um agente osteoanabólico, formado da recombinação sintética da sequência de aminoácidos 1-34 do PTH, que promove o estímulo de formação óssea por meio da ativação de osteoblastos. Em contraste com os medicamentos antirreabsorptivos, a teriparatida demonstrou, em estudos pré-clínicos com animais, aceleração do processo de consolidação da fratura com melhora da resistência óssea através de estímulo direto de proliferação e diferenciação das células osteoprogenitoras.

Poucos ensaios clínicos foram publicados sobre os efeitos do fármaco na consolidação de fraturas em pacientes com osteoporose. Dois estudos randomizados e controlados tiveram resultados significativos favoráveis, quanto ao tempo da cicatrização de fraturas do quadril em pacientes idosos, com o uso da teriparatida; porém, esses mesmos estudos continham restrições metodológicas, incluindo baixo número de participantes, além de

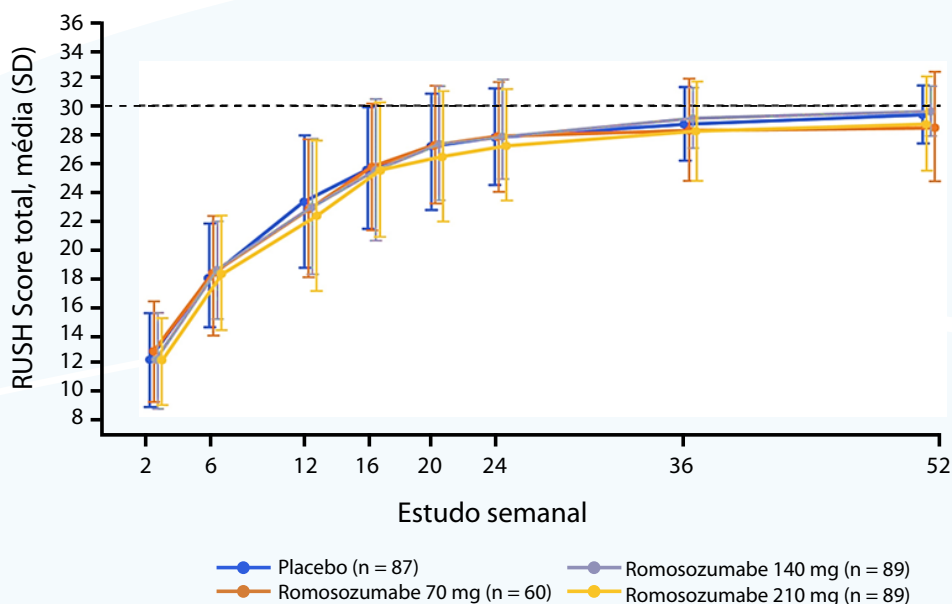
viés de seleção dos pacientes e randomização dos grupos de tratamento cirúrgico das fraturas.

Podemos concluir, com relação ao uso de teriparatida na cicatrização de fraturas, que, embora os estudos em modelos animais sejam promissores, até o momento não há ensaios clínicos controlados para apoiar a hipótese de que o medicamento melhore ou acelere a consolidação de fraturas na osteoporose.

Romosozumabe

O mais novo medicamento para o tratamento da osteoporose, indicado inicialmente para mulheres pós-menopausa com alto risco de fraturas, é um anticorpo inibidor específico da esclerostina com potente ação na formação do tecido ósseo e redução da reabsorção. O resultado do estudo comparativo de romosozumabe com grupo controle em osteotomias de fêmur no modelo animal demonstrou melhora generalizada da cicatrização de fraturas com a droga ativa, apresentando aumento do volume do calo ósseo em 27% e 48% na resistência óssea com testes de rigidez do material.

Entretanto, em recente estudo de fase 2, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em mulheres na pós-menopausa com fratura aguda de quadril, tratadas com fixação interna e regime selecionado de dosagem de romosozumabe, não houve diferença clínica e radiográfica significativa quanto ao tempo de cicatrização da fratura entre os grupos estudados (Gráfico a seguir).



Representação gráfica de resultados do escore de consolidação radiográfica de fraturas de quadril (RUSH Scores) em regimes selecionados de dosagem de romosozumabe e placebo

Adaptado de Schemitsch EH et al., 2020.

Conclusão



É importante compreender como os medicamentos utilizados no tratamento na osteoporose podem influenciar de forma positiva ou negativa a cicatrização da fratura. Contudo, a prevenção do risco de uma fratura secundária é crítica e deve ser implementada o mais rápido possível após uma fratura por fragilidade óssea.

O plano terapêutico de prevenção da fratura secundária deve ser idealmente iniciado durante a hospitalização para tratamento da fratura primária, a fim de otimizar a adesão do tratamento recomendado. O tratamento da osteoporose normalmente não deve ser paralisado ou retardado durante o tratamento clínico ou cirúrgico da fratura. Podemos afirmar, com base em evidências científicas, que a terapia medicamentosa atualmente utilizada na osteoporose supera enormemente as possíveis preocupações e os efeitos negativos do processo de cicatrização de fraturas.

Referências bibliográficas

1. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino AJ, See K, Krohn K, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):404-14.
2. Bolander ME. Regulation of fracture repair by growth factors. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200:165-70.
3. Brandi ML. Drugs for bone healing. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(8):1169-76.
4. Cheung WH, Miclau T, Chow SK, Yang FF, Alt V. Fracture healing in osteoporotic bone. *Injury.* 2016;47 Suppl 2:S21-6.
5. Colón-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, Major N, Boonen S, Haentjens P, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int.* 2011;22(8):2329-36.
6. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(1):45-54.
7. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem.* 2003;88:873-84.
8. Giannoudis P, Tzioupis C, Almekki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury.* 2007;38 Suppl 1:S90-9.
9. Goldhahn J, Féron JM, Kanis J, Papapoulos S, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(5):343-53.
10. Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomed Environ Sci.* 2015;28(1):57-71.
11. Rothe R, Hauser S, Neuber C, Laube M, Schulze S, Rammelt S, et al. Adjuvant Drug-Assisted Bone Healing: Advances and Challenges in Drug Delivery Approaches. *Pharmaceutics.* 2020;6;12(5):428.
12. Schemitsch EH, Miclau T, Karachalios T, Nowak LL, Sancheti P, Poolman RW, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Romosozumab for the Treatment of Hip Fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;15;102(8):693-702.
13. Stuermer EK, Sehmisch S, Rack T, Wenda E, Seidlova-Wuttke D, Tezval M, et al. Estrogen and raloxifene improve metaphyseal fracture healing in the early phase of osteoporosis. A new fracture-healing model at the tibia in rat. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(2):163-72.
14. Tarantino U, Cerocchi I, Scialdoni A, Saturnino L, Feola M, Celi M, et al. Bone healing and osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23(2 Suppl):62-4.
15. Xue D, Li F, Chen G, Yan S, Pan Z. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2014;5;9:45.

23

SERVIÇO DE COORDENAÇÃO DE FRATURAS FLS (FRACTURE LIAISON SERVICE)

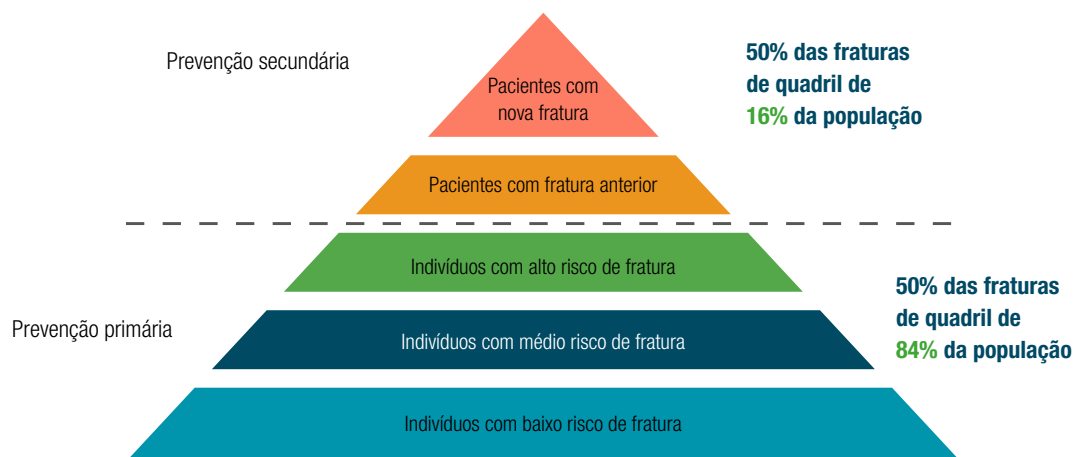
Luiz Fernando Tikle Vieira
Polyana de Vargas Teixeira
André Manoel Inácio

Com o envelhecimento da população mundial, também é esperado o aumento de doenças degenerativas como a osteoporose e, conseqüentemente, do número de fraturas por baixo impacto.

As fraturas decorrentes de fragilidade óssea são o mais forte indício de que uma segunda fratura poderá ocorrer principalmente no primeiro ano. Por serem pouco diagnosticadas e nem sempre tratadas, tornam o risco iminente.

O risco para a segunda fratura é duas vezes maior após a primeira, quando comparado com indivíduos que nunca fraturaram. Caso ocorra uma fratura de coluna, esse risco passa a ser quatro vezes maior e, se for de quadril, aumenta em duas vezes mais para uma nova fratura de quadril. A prioridade à assistência aos pacientes com fraturas de quadril é imperiosa pela gravidade, pois estes fazem parte do grupo de maior risco para fraturas posteriores, devendo ser feitas avaliação acertada e a instituição da terapêutica o mais precocemente possível. Essa seqüência de fraturas que se desencadeia após a primeira é chamada de “cascata fraturária”.

As fraturas de quadril levam a altas taxas de mortalidade e morbidade e têm alto custo de tratamento. Segundo o programa Capture the Fracture, da IOF (International Osteoporosis Foundation), pacientes que sofrem uma fratura de quadril, em 50% dos casos, já apresentavam uma fratura anterior.



Risco de fratura e facilidade de rastreamento
Adaptada de Mitchell PJ, 2011.

Se os pacientes com fraturas por fragilidade forem avaliados de forma metódica e precoce, será possível reduzir cerca de 30% a 60% de futuras fraturas. Realizando uma intervenção em 16% da população já fraturada, até 25% de novas fraturas do quadril poderão ser evitadas. Para que se alcancem esses mesmos resultados em serviços de prevenção primária de fraturas, será necessário atender um número até 6 vezes maior de pacientes.

Serviços de prevenção de refraturas (FLS)

Objetivando o manejo adequado após fraturas primárias, ambientes favoráveis foram desenvolvidos em todo o mundo, os serviços de coordenação de fraturas ou FLS (Fracture Liaison Service), na tentativa de manter protocolos semelhantes e criar diretrizes para a unificação de condutas na prevenção secundária de fraturas. Essa intervenção para a redução da incidência de novas fraturas por fragilidade tem alto nível de evidência e reduz tanto as incapacidades dos pacientes quanto os custos financeiros para os sistemas de saúde.



Os FLS, que se encontram distribuídos em todo o mundo, têm grande importância para a mudança do panorama atual, que reconhece uma projeção pessimista de eventos fraturários, principalmente na população idosa para os próximos anos.

As primeiras abordagens sistematizadas de pacientes após uma fratura de fêmur, com o objetivo de prevenção de novas fraturas, se iniciaram na Escócia, no final dos anos 1990. O serviço tinha um coordenador, e seu objetivo era a identificação e o tratamento dos pacientes com fraturas osteoporóticas. Alguns anos mais tarde, passou a ser conhecido como FLS e demonstrou

ser altamente eficaz na redução dos custos. Essa intervenção se difundiu para outros países da Europa e posteriormente para o resto do mundo.

Atualmente, existem 623 em todo o mundo, distribuídos em 48 países, e, desses, 39 encontram-se em atividade no Brasil, sendo 5 deles categoria Ouro, 8 Prata e 8 Bronze. A lista completa dos serviços de FLS disponíveis em todos os continentes, assim como os respectivos endereços, pode ser verificada no site da IOF: https://capturethefracture.org/map-of-best-practice?field_rating_tid=All&country=br.

A figura do coordenador do FLS viabiliza a logística e reduz custos, sendo o elo na união dos serviços da equipe médica, de prevenção de quedas e da atenção primária. O programa promove a educação e a orientação da família, além de eleger o tratamento mais adequado ao paciente.

Para o sucesso do serviço de FLS, é necessário identificar e desenvolver metas atingíveis, ter um banco de dados com registro das fraturas e um constante monitoramento dos cuidados ao paciente, sendo também imprescindível o consenso entre todos os membros da equipe multidisciplinar envolvida.

A execução desse programa requer uma auditoria dos acordos existentes, a estruturação de uma rede de profissionais de saúde com funções bem definidas (médico, enfermeiro, fisioterapeuta, assistente social, terapeuta ocupacional, psicólogo, entre outros de que o serviço disponha) e a identificação de um médico para coordenar o projeto. Estão envolvidas nesse projeto especialidades médicas como Endocrinologia, Geriatria, Fisiatria, Reumatologia, Ginecologia, Ortopedia e Nefrologia.

No Brasil, FLS não faz parte de programa oficial do Ministério da Saúde; independentemente disso, vários FLS têm surgido graças ao empenho individual de médicos que se esforçam para a criação e manutenção desses sistemas, os quais, em sua grande maioria, funcionam no setor público.

Criando um serviço de coordenação de fraturas

O Fluxograma seguinte demonstra a estrutura operacional completa de um serviço de coordenação de fraturas com setores importantes para o seu funcionamento, sugerida pela IOF, órgão internacional que norteia as condutas e traça diretrizes para o manuseio de pacientes com risco de refraturas.

- Investigação de etilismo, tabagismo, uso de medicamentos e/ou doenças que exerçam efeitos negativos na qualidade dos ossos, como os corticosteroides e o diabetes *mellitus*
- Preenchimento de questionário de admissão e banco de dados
- Realização do FRAX® (com ou sem densitometria óssea)

Exame físico

- Observar redução de altura de pelo menos 4 cm
- Detectar acentuação da cifose torácica
- Avaliar o risco de quedas pela análise da marcha, força muscular e equilíbrio

Exames laboratoriais e de imagem

- Investigação laboratorial mínima para avaliar a função renal e descartar algumas causas secundárias, por exemplo cálcio, 25-hidroxivitamina D e creatinina
- Caso estejam disponíveis e quando indicados, solicitam-se exames para análise de função renal, hepática, tireoidiana, paratireoidiana, de doenças reumatológicas ou autoimunes, além dos marcadores de formação ou reabsorção óssea
- Radiografia de colunas torácica e lombar
- Densitometria óssea de coluna lombar e fêmur proximal; e antebraço não dominante, quando indicado. Alguns aparelhos têm disponível o VFA (*vertebral fracture assessment*), recurso que auxilia na identificação da fratura vertebral
- Tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética podem ser solicitadas se necessário

Tratamento

O tratamento deve resultar na diminuição do número de fraturas com a melhor qualidade de atendimento possível, devendo-se encaminhar o paciente a outros especialistas, quando houver necessidade de tratar causas secundárias de osteoporose. A classificação do paciente em alto risco ou muito alto risco orienta a escolha do tratamento.

- Educação dos pacientes e seus familiares
- Reabilitação e fisioterapia
- Atividade física controlada
- Encaminhamento ao serviço de prevenção de quedas
- Orientação nutricional
- Avaliação do ambiente onde vive o paciente (orientações do Ministério da Saúde no capítulo de Prevenção de Quedas deste manual) e no *link* <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/prevencao-de-quedas>
- Instituição do tratamento farmacológico com droga ativa de forma adequada e individualizada, além da suplementação de cálcio e vitamina D, quando indicados

Acompanhamento/monitoramento

O acompanhamento é essencial para aferir a eficácia e garantir uma melhor adesão ao tratamento. Tem por objetivo avaliar o paciente, os exames, o tratamento, reavaliar condutas, bem como detectar alguma falha terapêutica ou outras demandas que possam surgir. Deverá ser feito regularmente, de forma presencial ou por teleatendimento, via *e-mail*, aplicativos de conversa ou ligação telefônica, de acordo com a facilidade de cada paciente e serviço.

Pelo alto risco para uma fratura subsequente após a primeira, a IOF recomenda fazer a primeira consulta de seguimento por volta da 16ª semana pós-fratura, pois se sabe que as orientações iniciais não são bem internalizadas pelo paciente e/ou pela família, comprometendo a adesão ao tratamento. Por volta da 52ª semana pós-fratura, deverá ser feita a segunda avaliação. Os intervalos para monitoramento podem ser particularizados, de acordo com a necessidade.

Critérios de boas práticas no serviço de FLS

O Capture the Fracture (programa de coordenação de fraturas desenvolvido pela IOF) disponibiliza diretrizes e bases para a implantação e define uma série de boas práticas, para orientar as condutas e qualificar os serviços de prevenção secundária de fraturas, como mostrado a seguir.

Resumo dos critérios de boas práticas de um FLS

Best Practice Framework – padrão	Nível 1 (bronze)	Nível 2 (prata)	Nível 3 (ouro)
1. Identificação do paciente	Pacientes identificados, não rastreados	Pacientes identificados e rastreados	Identificação dos pacientes, acompanhamento e revisão independentes
2. Avaliação do paciente	50% avaliados	70% avaliados	90% avaliados
3. Tempo de avaliação pós-fratura	Entre 13 e 16 semanas	Entre 9 e 12 semanas	Primeiras 8 semanas
4. Fratura vertebral	Conhecida avaliada	Acesso rotineiro	Identificação pelo radiologista
5. Diretrizes de avaliação	Local	Regional	Nacional
6. Causas secundárias da osteoporose	50% investigados	70% investigados	90% investigados
7. Prevenção de quedas	50% avaliados	70% avaliados	90% avaliados
8. Avaliação multifacetada de fatores de risco de saúde e estilo de vida	50% dos pacientes	70% dos pacientes	90% dos pacientes
9. Iniciação de medicação	50% iniciam	70% iniciam	90% iniciam
10. Revisão de medicação	50% avaliados	70% avaliados	90% avaliados
11. Estratégia de comunicação	Comunica o médico	Comunica o médico – 50% dos critérios*	Comunica o médico – 90% dos critérios*
12. Gestão de longo prazo	1 ano de seguimento	--	6 meses e 1 ano de seguimento
13. Banco de dados	Local	Regional	Nacional

* Critérios: FRAX®, densitometria por emissão de raio x de dupla energia (DXA), DXA/raio x vertebral, fatores de risco primários e secundários, risco de quedas, medicação atual, adesão, planejamento de seguimento (*follow up*), fatores de risco, estilo de vida e tempo desde a última fratura.

Calculadora de benefícios

Essa é uma ampla ferramenta digital que está sendo desenvolvida pela IOF, para ser aplicada nos serviços de FLS, em seus Programas de Coordenação de Cuidados Pós-Fratura – Post Fracture Care (PFC). Servirá para incrementar sua efetividade, gerenciar custos e refletir seus impactos, norteados tomadas de decisões por parte dos gestores em saúde. Essa ferramenta fornecerá indicadores de desempenho, como a identificação e investigação das fraturas, acompanhamento do início e da adesão ao tratamento, facilitando a continuidade dos cuidados aos pacientes e a redução dos custos e tornando os FLS cada vez mais sustentáveis.

Conclusão

Com base na literatura e em resultados de inúmeros serviços de todo o mundo, incluindo os brasileiros, sabe-se que a melhor forma de evitar fraturas secundárias são os serviços de FLS, os quais contribuem para a melhoria do bem-estar, segurança e sobrevida dos pacientes com fraturas prévias, reduzindo drasticamente os custos das fraturas por fragilidade subsequentes. As situações particulares de cada localidade exigem adaptações para a sua realidade, independentemente do apoio de gestores de saúde. O coordenador inicia montando o seu organograma de forma viável e compondo a equipe de profissionais necessária para iniciar seus atendimentos em prevenção secundária de fraturas.

Referências bibliográficas

1. Åkesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: A Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135-52.
2. Gallacher SJ. Setting up an osteoporosis fracture liaison service: background and potential outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(6):1081-94.

3. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(3):175-9.
4. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35(2):375-82.
5. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res.* 2010;15(4):721-39.
6. Lawrence TM, Wenn R, Boulton CT, Moran CG. Age-specific incidence of first and second fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(2):258-61.
7. Marsh D, Åkesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi ML, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2051-65.
8. Mitchell PJ. Fracture Liaison Services: the UK experience. *Osteoporos Int.* 2011;22 Suppl 3:487-94.
9. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Identification of high-risk individuals for hip fracture: A 14-year prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1921-8.
10. Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: Missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int.* 2003;14(9):780-4.