



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

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

**ANA RITA DE ALMEIDA FERREIRA**

***PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE  
NOS IDOSOS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CLÍNICA GERAL/MEDICINA GERAL E FAMILIAR**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DR. HUMBERTO VITORINO**

**FEVEREIRO DE 2012**

Ana Rita Almeida Ferreira

E-mail: rita\_almeida03@hotmail.com

Telemóvel: 915177784

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Pólo III, Ciências da Saúde

Azinhada de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Portugal

## Índice

1. <b>Introdução</b> .....	7
2. <b>Tecido ósseo</b> .....	9
2.1 Osteoblastos.....	10
2.2 Osteoclastos.....	11
2.3 Pico de massa óssea.....	12
3. <b>Regulação do metabolismo ósseo</b> .....	13
3.1 PTH.....	14
3.2 Calcitriol.....	14
3.3 Calcitonina.....	15
3.4 Hormona de Crescimento e IGFs.....	15
3.5 Glucocorticóides.....	16
3.6 Hormonas tiroideias.....	16
3.7 Hormonas sexuais.....	17
3.8 Citocinas.....	17
3.9 Factor de crescimento dos osteoblastos.....	17
3.10 Outros.....	17
4. <b>Factores de risco para Osteoporose</b> .....	21
5. <b>Diagnóstico da Osteoporose</b> .....	24
6. <b>Rastreio da Osteoporose</b> .....	30
7. <b>Prevenção da Osteoporose</b> .....	36
7.1 Nutrição.....	37
7.2 Actividade física.....	42
7.3 Alterações dos hábitos do doente.....	43
7.4 Prevenção de quedas.....	43
7.5 Intervenção farmacológica.....	44
8. <b>Terapêutica farmacológica da Osteoporose estabelecida</b> .....	47
8.1 Bifosfonatos.....	47
8.2 Moduladores selectivos dos receptores de estrogénio.....	49
8.3 Terapêutica hormonal de substituição.....	49
8.4 Calcitonina.....	50
8.5 PTH/Teriparitida.....	51
8.6 Denosumab.....	52
8.7 Outros agentes.....	53
9. <b>Monitorização do tratamento</b> .....	54
10. <b>Conclusão</b> .....	55
11. <b>Referências</b> .....	58

## Resumo

**Introdução:** A osteoporose é definida como uma doença sistémica esquelética, caracterizada pelo compromisso da massa óssea e deterioração da qualidade estrutural do osso, o que leva à diminuição da resistência óssea e aumento do risco de fracturas. É uma doença bastante frequente, afectando cerca de 55% da população mundial com idade superior a 50 anos. Estima-se que em Portugal mais de meio milhão de pessoas padeçam da doença, sendo esta mais comum no sexo feminino.

**Objectivos:** Avaliar e obter uma sistematização da abordagem preventiva e terapêutica da osteoporose, focando em métodos não farmacológicos e farmacológicos.

**Desenvolvimento:** A abordagem deste tema centra-se na elevada incidência da osteoporose, principalmente nos grupos etários acima dos 50 anos, pelo facto de ser uma causa de morbimortalidade muito relevante nos idosos e pelos encargos socioeconómicos que acarreta. Simultaneamente, é uma doença cuja prevenção é fácil e cujo tratamento, depois de estar instalada, tem benefícios inegáveis e bastante eficazes.

Através de uma pesquisa no Pubmed foram obtidos cerca de 350 artigos, dos quais seleccionei 90, pelo nome do artigo, e dos quais utilizei 44 para o desenvolvimento deste tema.

**Conclusão:** Existe uma panóplia imensa de factores de risco reconhecidos como prejudiciais para a saúde óssea. Alguns factores de risco são não modificáveis, como aqueles

que se encontram ligados a factores genéticos, no entanto, muitos dos factores de risco são modificáveis.

As atitudes preventivas devem incidir nesses factores. É aconselhada uma ingestão diária de 1200mg de cálcio e 800U de vitamina D, praticar exercício físico diariamente, principalmente exercício de resistência, como a marcha. Devem ser feitos todos os esforços para que ocorra cessação tabágica e alcoólica em todos os doentes.

Quando a osteoporose já está instalada o aconselhado é iniciar terapêutica farmacológica. Temos ao nosso dispor várias classes de fármacos. O tratamento deve iniciar-se com bifosfonatos. Caso estes não sejam eficazes, podemos optar por outros fármacos como raloxifeno, PTH/teriparitida, calcitonina e ainda terapêutica hormonal de substituição ou, mais recentemente denosumab.

**Palavras-Chave:** Osteoporose; factores de risco modificáveis; prevenção; terapia farmacológica.

## **Abstract**

**Introduction:** Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease characterized by the commitment of bone mass and structural deterioration of bone, which leads to decreased bone strength and increased fracture risk. It is a very common disease, affecting about 55% of the population aged over 50 years. It is estimated that in Portugal more than half a million people are suffering from the disease, being more common in females.

**Objectives:** To evaluate and obtain a systematic preventive approach and treatment of osteoporosis, focusing on non-pharmacological and pharmacological methods.

**Development:** The approach of this theme focuses on the high incidence of osteoporosis, especially in the age groups above 50 years, because it is a very important cause of morbidity in the elderly and the socio-economic burden it entails. Simultaneously, it is a disease whose prevention is easy and whose treatment, after being installed, has undeniable benefits.

Through a search in Pubmed were obtained about 350 articles, 90 of which have selected by reading the name of the article and the abstract. I had used, to develop this theme, 44 articles.

**Conclusion:** There is a vast array of risk factors recognized as being detrimental to bone health. Some risk factors are not modifiable, such as those that are linked to genetic factors, however, many others are modifiable. The preventive actions should focus on these factors.

It is a recommended daily intake of 1200 mg calcium and 800 IU of vitamin D, daily physical exercise, especially resistance exercise, like walking. Should be made every effort to ensure that alcohol and smoking cessation occurs in all patients.

When osteoporosis is already installed the advice is to start drug therapy.

We have at our disposal several classes of drugs. Treatment should begin with bisphosphonates. If these are not effective, we can choose other drugs such as raloxifene, PTH / teriparitida, calcitonin, hormone replacement therapy or, more recently, denosumab.

**Keywords:** Osteoporosis, modifiable risk factors, prevention, drug therapy.

## 1. Introdução

A Osteoporose é definida como uma doença sistémica do esqueleto, que consiste na diminuição da massa óssea e em distúrbios da microarquitetura tecidual, conduzindo a fragilidade óssea e ocorrência de fracturas após traumatismo mínimo. Os ossos que mais comumente são afectados são a coluna vertebral, a anca e o punho.<sup>15</sup>

É uma doença de elevada prevalência nos países ocidentais, sendo que em Portugal existem mais de meio milhão de pessoas com osteoporose. Uma em cada três mulheres e um em cada oito homens, com mais de 50 anos, são afectados pela doença. É uma importante causa de morbimortalidade nos idosos, que tende a assumir proporções alarmantes com o envelhecimento da população.

Deste modo, a prevenção desta doença e das fracturas que lhe estão associadas é considerada essencial para a manutenção da saúde, qualidade de vida e independência da população mais velha.

A consequência mais grave desta patologia consiste nas fracturas osteoporóticas. Definem-se como as fracturas que ocorrem após uma queda de baixo impacto, ou seja, de uma altura inferior à altura do paciente, ou ainda como aquelas que ocorrem por traumas mínimos, que em pessoas saudáveis nunca seriam causa de fracturas. Os locais mais comuns em que ocorrem são a anca, coluna vertebral e antebraço, no entanto muitos outros locais podem estar implicados, como o úmero, diáfise femoral, costelas, tibia ou pélvis.<sup>42</sup>

As fracturas da anca são as mais preocupantes, sendo também das mais comuns. São bastante dolorosas e necessitam, frequentemente, de hospitalização.<sup>42</sup>



A incidência da doença é menor nos homens do que nas mulheres, em muito devido à sua maior massa óssea, tamanho dos ossos, menor esperança média de vida e a ausência do equivalente à menopausa, nos homens.

A incidência das fracturas osteoporóticas é menor nos homens, no entanto, quando estas ocorrem são mais graves, sendo a mortalidade após a fractura maior.<sup>5</sup>

Região mundial	Nº de fracturas esperadas (expressas em milhares)				Fracturas osteoporóticas	
	Anca	Coluna vertebral	Úmero proximal	Antebraço	Nº	%
África	8	12	6	16	75	0,8
América	311	214	111	248	1406	15,7
Sudeste Asiático	221	253	121	306	1562	17,4
Europa	620	490	250	574	3119	34,8
Este Mediterrânico	35	43	21	52	261	2,9
Sudeste Pacífico	432	405	197	464	2536	28,6
<b>Total</b>	1672	1416	706	1660	8959	100

**Tabela 1: Número de fracturas osteoporóticas, em homens e mulheres com mais de 50 anos, por região mundial, em 2000.**

Adaptado de: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf)

## 2. Tecido Ósseo

O tecido ósseo é um tipo especial de tecido conjuntivo, cujas células se encontram imersas numa matriz extracelular mineralizada com alta concentração de cálcio e fósforo, conferindo as suas características de dureza e rigidez. É um tecido vivo e dinâmico, que se encontra em permanente remodelação, sendo metabolicamente muito activo. A reabsorção e formação óssea são importantes para reparar microfracturas e para permitir modificações estruturais, em resposta ao stress e a outras forças biomecânicas que podem ser exercidas.<sup>31</sup>

Em traços gerais, o esqueleto possui duas funções essenciais: estruturais e metabólicas. Quanto às funções estruturais, os ossos permitem a locomoção, protegem o aparelho cardiorrespiratório e outros órgãos internos. Em termos metabólicos, o esqueleto é um local de armazenamento de cálcio, fósforo e carbonatos e contribui ainda para estabilizar alterações a nível das concentrações séricas dos iões de hidrogénio. Pensa-se ainda que, a enorme superfície óssea possa ligar-se a metais pesados ou outras toxinas que, de outra maneira, poderiam ser causa de danos celulares.<sup>12</sup>

Existem dois tipos principais de osso: o denso ou cortical e o trabecular ou esponjoso.

O osso cortical é denso e compacto e constitui a parte mais externa de toda a estrutura esquelética. Corresponde a 80% do esqueleto, tem função de protecção e suporte e resiste às forças produzidas pelo peso e movimento. Não participa na resposta metabólica, no entanto, quando existe défice mineral prolongado ou severo, pode ser utilizado para esse efeito.

O osso esponjoso encontra-se no interior dos ossos longos, principalmente nas extremidades, nos corpos vertebrais e nas porções mais internas da pélvis e de outros ossos de maiores dimensões. É bastante importante para o suporte da coluna vertebral, no entanto a sua

importância está mais relacionada com o facto de ser metabolicamente muito activo e fornecer o suplemento inicial de minerais, aquando da sua deficiência aguda.<sup>12</sup>

Exceptuando as extremidades articulares, os ossos são revestidos exteriormente pelo perióstio. A superfície interna dos ossos longos é revestida pelo endóstio. Ambas as estruturas têm, na sua constituição, células osteoprogenitoras, precursoras inactivas dos osteoblastos.

Do equilíbrio entre a actividade das células constituintes do tecido ósseo, os osteoblastos e osteoclastos, resulta o processo de remodelação e destruição óssea.

## **2.1 Osteoblastos**

A formação óssea é iniciada pelos osteoblastos. São derivados de células estaminais mesenquimatosas, que se encontram no perióstio e no estroma da medula óssea. Sintetizam colagénio tipo I e outras proteínas não colagénicas como osteocalcinas, que se combinam extracelularmente para formar osteóides, o substrato orgânico para que ocorra a mineralização. Têm, na sua membrana, fosfatase alcalina. À medida que vão segregando componentes da matriz extracelular, os osteoblastos vão sendo rodeados pelos seus próprios produtos, ficando aprisionados no interior das lacunas após a mineralização da matriz, passando a ser designados por osteócitos. Estas são as células mais abundantes no tecido ósseo e as que desempenham um papel fundamental na regulação do metabolismo ósseo.

Os osteoblastos e os osteócitos encontram-se ligados através de pequenos canalículos que irradiam de cada lacuna, estabelecendo junções de comunicação, que permitem a passagem de iões e pequenas moléculas de célula para célula.

Os osteoblastos são funcional e morfologicamente diferentes entre si. Quando é necessária uma produção rápida de osso, estes tornam-se colunares, com retículo endoplasmático abundante e sintetizam colagénio rapidamente. No entanto, quando a

formação de osso não necessita de ser tão acelerada, as células são lisas e menos metabolicamente activas.

Possuem receptores para factores que influenciam a remodelação óssea e que produzem muitos reguladores do crescimento ósseo. São eles receptores para a hormona paratiróide (PTH), para o calcitriol, glucocorticóides, hormonas sexuais, hormona de crescimento (GH), hormonas tiroideias, receptores para a interleucina 1 (IL-1), factor de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), prostaglandinas, IGFs, TGF-beta e factor de crescimento dos fibroblastos. As prostaglandinas, a IL-6, IGFs e as suas proteínas de ligação, TGF-beta, factores de crescimento dos fibroblastos e factores de crescimento vasculares e endoteliais provocam a síntese de produtos com acção local.<sup>12</sup>

## **2.2 Osteoclastos**

Os osteoclastos são células grandes e multinucleadas responsáveis pela intensa reabsorção óssea, que dissolve e degrada a matriz e os componentes minerais. São derivados das células estaminais hematopoiéticas existentes na medula óssea, baço e, em pequeno número, na circulação sanguínea. Têm fosfatase ácida ancorada à sua membrana.

Quando em actividade, possuem entre 2 a 5 núcleos, mas podem ter mais. Têm um citoplasma abundante, múltiplos complexos de Golgi e imensas mitocôndrias.

Estas células fixam-se solidamente às trabéculas ósseas por prolongamentos que delimitam um espaço compreendido entre o corpo celular do osteoclasto e a superfície óssea, designada por câmara de reabsorção. Cria-se um microambiente ácido, com libertação de enzimas hidrolíticas e proteínases que actuam nos ossos, libertando os minerais e fragmentos de colagénio.<sup>31</sup>

Na osteoporose, a perda da massa óssea inicia-se pelo osso esponjoso, metabolicamente mais activo. As trabéculas perdem espessura, podem mesmo interromper-se,

fragilizando a estrutura geral. Com a cronicidade da doença, o osso cortical também se desmineraliza. O processo é sempre generalizado, embora possa ter graus variados de osteopenia em diferentes partes do esqueleto. Esta fragilização progride silenciosamente, sem sintomas e sem doença propriamente dita, até que ocorre a fratura. Esta surge, principalmente, em idosos, mas o processo vem ganhando forma desde a infância.

É importante referir que existem outras doenças em que a reabsorção osteoclástica está aumentada, como a doença de Paget do osso, hiperparatiroidismo e doenças inflamatórias. Contrariamente, a função dos osteoclastos está diminuída na osteopetrose.<sup>12</sup>

### **2.3 Pico de massa óssea**

Em ambos os sexos, o pico de massa óssea é atingido, habitualmente, na terceira década de vida. Apesar de ser semelhante nos dois sexos, os homens têm 10 a 12% maior pico e maior tamanho dos próprios ossos. A idade em que os ossos começam a perder a massa óssea difere entre ambos e até na localização esquelética.

Com a idade, há um aumento na perda da massa óssea devido ao aumento da reabsorção de osso mediada pelos osteoclastos, desgaste endocortical e aumento da porosidade cortical, que não é equilibrada pela formação de novo osso, o que resulta na sua perda.<sup>5</sup>

Na maioria das mulheres, a taxa de perda de massa óssea aumenta por vários anos depois da menopausa e da deficiência estrogénica, e apesar de depois abrandar, continua a existir. Nos homens, a perda óssea ocorre mais devagar. Segundo um estudo feito em 1715 indivíduos, com idade compreendida entre os 67 e os 93 anos, foi demonstrado que as mulheres, com idade entre os 67 e 69 anos, tinham 2 a 5 vezes maior perda de massa óssea do que os homens na mesma faixa etária.<sup>5</sup>

### 3. Regulação do metabolismo ósseo

Cerca de 90% do cálcio corporal encontra-se armazenado no osso, estando os restantes 10% presentes nos meios extra e intracelular, intervenientes em funções orgânicas fundamentais. O cálcio circula no organismo sob diferentes formas: 50% ionizado ou livre, 40% ligado à albumina e globulinas e 10% em complexos (fosfatos, bicarbonato, citrato, sulfato e lactato).

O cálcio livre é a forma biologicamente activa e aquela que é regulada com grande precisão por um sistema hormonal e não hormonal.

De igual maneira, cerca de 85% do fósforo corporal encontra-se armazenado no osso. Tal como o cálcio, também o fósforo plasmático se encontra 55% na forma ionizada ou livre, 10% ligado às proteínas e 35% em complexos. A sua absorção intestinal é bastante eficaz (70-80%). Elimina-se pelo rim e sofre reabsorção tubular proximal, de modo variável (50-90%).

Outro mineral existente na composição óssea é o magnésio. De igual modo, a quantia sérica do magnésio pode-se encontrar ionizada ou livre, ancorada às proteínas ou em complexos.

Existe uma regulação sistémica e local da função das células ósseas. Os reguladores mais importantes, a nível sistémico, são a PTH e o calcitriol, tendo a calcitonina um papel secundário. Outras hormonas sistémicas que também possuem acções no esqueleto são a hormona de crescimento, glucocorticóides, hormonas tiroideias e hormonas sexuais.

As IGFs têm efeitos sistémicos e locais, enquanto as prostaglandinas, TGF-beta e citocinas têm efeitos apenas locais.

### 3.1 PTH

A PTH é a hormona mais importante na homeostasia do cálcio. Trata-se de uma hormona segregada pelas glândulas paratiróides, órgãos endócrinos em número de 4, situadas na parte posterior da tiróide. Pode, no entanto, apresentar algumas localizações ectópicas. É um polipeptídeo de 84 aminoácidos que apresenta um terminal biologicamente activo e outro inactivo.

Tem como acções fundamentais manter a concentração sérica do cálcio ao estimular a reabsorção óssea através dos osteoclastos, aumentar a reabsorção tubular renal de cálcio e aumentar a produção de calcitriol renal.<sup>12</sup>

Estimula, também, a produção de vários factores osteolíticos como IL-6, IGF-1, proteínas ligantes de IGF-1 e prostaglandinas.

### 3.2 Calcitriol

O cálcio ingerido é absorvido no intestino de modo passivo ou por transporte activo mediado por vitamina D.<sup>6</sup>

A vitamina D oriunda da dieta é incorporada nos quilomicrons, absorvida pelo sistema linfático e depositada no sangue venoso. É transportada até ao fígado, onde é metabolizada em 25(OH)D ou calcifediol, a forma circulante maioritária do organismo e biologicamente inerte. É levada até aos rins onde é, então, convertida na forma activa da hormona, a 1,25(OH)2D ou calcitriol.

O calcitriol interage com receptores nucleares da vitamina D (VDR) existentes no epitélio das células do intestino delgado, o que promove a maior expressão de canais de cálcio e proteínas ligantes de cálcio, resultando no aumento da absorção desse ião da dieta, em cerca de 30 a 40%. Quando a vitamina D é insuficiente, apenas 10 a 15% do cálcio ingerido é absorvido.

Uma dieta com baixa ingestão de cálcio resulta no aumento da libertação de PTH pelas paratiróides, com conseqüente aumento da produção renal de calcitriol, e, aumentando, assim, a absorção de cálcio em cerca de 50-80%.<sup>14</sup> A libertação de calcitriol estimula a mobilização do cálcio que se encontra armazenado no esqueleto. Este liga-se aos VDR que existem nos osteoblastos, induzindo a expressão de receptores de ligandos de factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL). Quando os RANKL entram em contacto com os receptores RANK nos preosteoclastos é induzida a maturação destes, com conseqüente formação de osteoclastos. Isto culmina no aumento da mobilização de cálcio e fósforo do esqueleto para o espaço extracelular.<sup>14</sup>

### **3.3 Calcitonina**

A calcitonina consiste num péptido, constituído por 32 aminoácidos, produzido pelas células C da tiróide em resposta a níveis de cálcio sérico elevados. Liga-se aos osteoclastos e inibe a reabsorção óssea, quando em doses normais. No entanto, tem um efeito transitório, daí que a sua função não seja muito importante para os adultos.

Tem apenas utilidade relativa no tratamento de casos de hipercalcémia devida a reabsorção óssea excessiva. A sua utilização na osteoporose será discutida mais à frente.<sup>12</sup>

### **3.4 Hormona de Crescimento e IGFs:**

Insulin-like growth factor-I (IGF-I) é uma hormona que funciona como mediador da hormona de crescimento (GH) e da sua resposta anabólica em várias células e tecidos.

Circula no sangue, 99% ligado a proteínas, que controlam o acesso ao espaço extravascular e o local em que a hormona vai actuar.

É produzido por múltiplas células mesenquimatosas. 75% é sintetizada no fígado e secretada no sangue por controlo da GH e 25% da IGF-I tem origem autócrina/parócrina,



sintetizada nos tecidos periféricos como o osso, com acção local e cuja libertação é controlada pela GH e por factores libertados pelas células ósseas.

Liga-se aos receptores da IGF-I, o que permite o transporte da hormona para vários tecidos e órgãos, causando o crescimento equilibrado destes. É especialmente importante para o crescimento das cartilagens e do osso endocondral em formação.<sup>9</sup>

### **3.5 Glucocorticóides**

Os glucocorticóides têm um efeito duplo no tecido ósseo. São essenciais para a diferenciação dos osteoblastos e sensibilizam as células ósseas para reguladores da metabolização, como a IGF-I e a PTH.

Tal como nos outros tecidos, os glucocorticóides exercem o seu efeito ligando-se aos receptores citoplasmáticos, tipo 2, activando a expressão génica. Nos ossos dos adultos, estes receptores encontram-se a nível dos pré-osteoblastos e osteoblastos, mas não nos osteoclastos.

O seu efeito de reabsorção óssea é então explicado pelo facto dos glucocorticóides estimularem a osteoclastogénese ao suprimirem a síntese de osteoprotegerina, um inibidor da diferenciação dos osteoclastos, e ao estimular a activação dos RANK e RANKL. Adicionalmente, aumentam a reabsorção óssea ao diminuírem a secreção de andro e estrogénios, pela inibição de libertação de gonadotropinas.<sup>33</sup>

### **3.6 Hormonas Tiroideias**

As hormonas tiroideias estimulam tanto a reabsorção como a formação óssea. No entanto, o hipertiroidismo está mais associado às alterações ósseas, pois acelera a remodelação óssea, com conseqüente redução da densidade óssea, subsequente osteoporose e aumento do número de fracturas.<sup>35</sup>

Para determinar o efeito de T3 na reabsorção óssea foi elaborado um ensaio<sup>7</sup> em que se usaram osteoclastos isolados (de ratos), na presença ou ausência de osteoblastos, para poder distinguir entre os efeitos directos e indirectos das hormonas tiroideias nos osteoclastos. Nas culturas que possuíam osteoclastos e poucos osteoblastos, verificou-se que, passadas 24h de tratamento com T3, produziam poucas alterações a nível do metabolismo ósseo. No entanto, depois de 48h de incubação na presença de T3, verificava-se um aumento de cerca de 2,3% na reabsorção óssea. Em culturas que possuíam osteoclastos e osteoblastos, a reabsorção óssea era iniciada logo às 24h de incubação. Realizou-se o mesmo teste com a T4 e, apesar dos resultados serem semelhantes, verificou-se que esta hormona tinha um efeito menos potente na indução da reabsorção óssea. Estes achados permitiram concluir que as hormonas tiroideias podem actuar nos osteoblastos para estimular, indirectamente, os osteoclastos, daí que o efeito principal seja a reabsorção óssea e, conseqüentemente, a perda de massa óssea.<sup>7</sup>

### **3.7 Hormonas sexuais**

O estrogénio consiste numa hormona produzida pelas gónadas, que actua a nível ósseo, tanto nos osteoclastos como nos osteoblastos e influencia o crescimento do esqueleto, em ambos os sexos. No final da puberdade tem um papel fundamental ao diminuir o metabolismo ósseo, inibindo a reabsorção e ao fechar as epífises.<sup>12</sup>

O começo da perda de osso cortical está estreitamente relacionado, no sexo feminino, com a deficiência em estrogénios. Também a perda de osso trabecular, dependente de estrogénios, acelera após a menopausa, assim como a taxa de fracturas no punho, coluna e anca.

Entre a menopausa e os 75 anos de idade, as mulheres perdem cerca de 22% da densidade óssea mineral: 13,3% devido à própria perda fisiológica da idade e 7,75% devido à

deficiência em estrogénios. Há perfuração do osso trabecular e perda de conectividade entre o mesmo.

Esta fase é seguida, uns anos depois, por outra em que a perda de osso é mais lenta e afecta primeiro o osso cortical. Esta fase mais lenta ocorre em ambos os sexos e associa-se com a descida no número de osteoblastos, da formação de osso e do número de trabéculas. Concordante com isto, encontramos uma diminuição da largura da parede óssea, o achado histológico mais comum e preditivo da diminuição do trabalho dos osteoblastos e, logo, de possível existência de osteoporose.<sup>12</sup>

A diferença entre a deficiência aguda dos estrogénios (como na menopausa) e a deficiência prolongada (como nas mulheres osteoporóticas de mais idade) indica que os efeitos da sua perda são também modulados pela idade e por mecanismos intrínsecos do osso.

A deficiência de estrogénios nos homens também contribui para o desenvolvimento de osteoporose neste sexo. Homens com perda genética de receptores de estrogénios ou com falta da enzima aromatase, que converte androgénios em estrogénios, têm idade óssea diminuída devido aos problemas na maturação e maior probabilidade de desenvolver osteoporose. Pensa-se que os androgénios possam estimular a formação óssea, directamente ou através de efeitos que ocorrem nos músculos adjacentes ao osso.<sup>12</sup>

Além disso, imensos estudos mostram uma correlação entre a diminuição da biodisponibilidade do estradiol, mas não da testosterona, e da massa óssea nos homens mais velhos.<sup>43</sup>

Os estrogénios têm ainda influência sobre imensos factores locais, como prostaglandinas e citocinas, também com efeitos a nível do metabolismo ósseo.

### 3.8 Citocinas

As citocinas, produzidas pelas células ósseas e células hematopoiéticas e vasculares adjacentes, têm múltiplos efeitos reguladores no metabolismo ósseo, como pode ser observado na tabela 2.

A regulação destes factores pode ocorrer devido à produção de agonistas e a alterações nos receptores de proteínas ligantes dos mesmos.

	Reabsorção óssea	Formação óssea	Síntese de PG
<b>IL-1</b>	+	-	+
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	+	-	+
<b>IL-4</b>	-	-	-
<b>IL-6</b>	+	+	+
<b>IL-7</b>	+	?	?
<b>IL-11</b>	+	+	+
<b>IL-13</b>	-	?	-
<b>IL-17</b>	+	?	+
<b>IL-18</b>	-	?	?
<b>LIF</b>	-	+	+
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	-	-	-

**Tabela 2: Regulação do metabolismo ósseo pelas citocinas.**

+: estimulação; -: inibição.

Adaptado de: Drezner MK. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. Waltham: Uptodate; Outubro 2009

### 3.9 Factor de crescimento de fibroblastos

Consiste noutra família de proteínas que estão envolvidas no desenvolvimento do esqueleto. Mutações que ocorram nos receptores destes factores resultam em fenótipos de esqueleto anormais, como a acondroplastia.

### 3.10 Outros

Um inúmero grupo de outros factores podem ter um papel muito importante no metabolismo ósseo. As prostaglandinas, leucotrienos e o óxido nítrico são fundamentais para uma resposta rápida das células ósseas à inflamação e forças mecânicas que possam causar danos.

A produção de PG pode ser aumentada quando há impactos ou quando existem citocinas inflamatórias no meio.

O óxido nítrico inibe a função dos osteoclastos e os leucotrienos aumentam a reabsorção óssea.

O TGF-beta pode ser regulado pelo estradiol e produzido por inúmeras células com diferentes acções no crescimento e desenvolvimento dos tecidos. Inibe a reabsorção óssea e estimula a formação do mesmo. Aumenta a diferenciação da família dos osteoblastos e formação de osso quando é injectada de modo subcutâneo ou intramuscular.<sup>12</sup>

#### 4. Factores de Risco para Osteoporose

Existem vários factores de risco que nos podem fazer suspeitar que o paciente sofra de osteoporose.

Factores de risco para osteoporose	
Factores de risco Major	Factores de risco Minor
Idade superior a 65 anos	Artrite reumatóide
Fracturas vertebrais de compressão	Baixo aporte diário de cálcio
Fracturas de baixo impacto antes dos 40 anos	Terapia anticonvulsivantes crónica
História familiar de fracturas osteoporóticas	Hipertiroidismo
Terapia com glucocorticóides durante mais de três meses	Hábitos tabágicos
Síndrome de mal-absorção	Ingestão excessiva de álcool
Hiperparatiroidismo primário	Ingestão excessiva de cafeína
Propensão a quedas	Peso inferior a 57kg
Osteopenia aparente em radiografias	Terapia crónica com heparina
Hipogonadismo	Perda de peso superior a 10% ao peso que tinha aquando dos 25 anos
Menopausa precoce, antes dos 45 anos	

**Tabela 3: Factores de risco major e minor para osteoporose.**

Adaptado de: Rizer M. Osteoporosis. Primary care: clinics in office practice. 33 (2006) 943-951

Em ambos os sexos, a idade avançada e a baixa massa óssea são os dois factores de risco mais importantes.<sup>5</sup>

Em termos práticos, podem ser divididos em factores de risco major e minor e, dentro destes, podemos considerar os que são modificáveis ou não.

Os não modificáveis incluem o género feminino, história familiar de osteoporose ou fractura da anca, etnia caucasiana ou asiática e história anterior de fractura enquanto adulto.

Estudos sugerem ainda que mulheres de baixo peso e baixa estatura também têm maior risco de sofrer de osteoporose. Este facto é explicado por mulheres de elevado peso possuírem mais tecido adiposo e, conseqüentemente, maiores níveis de estrogénio nestas células.

Factores de risco que podem ser modificados incluem hábitos tabágicos e alcoólicos, sedentarismo, distúrbios alimentares, como baixo aporte nutricional de cálcio e/ou vitamina D e menopausa precoce (natural ou induzida cirurgicamente).

Uma metanálise de 29 estudos de coorte indicou que a perda de massa óssea era maior em mulheres pós-menopáusicas fumadoras do que em não fumadoras. Revelou que o risco de fracturas da anca em mulheres magras e fumadoras também se encontrava aumentado, relativamente a mulheres normolíneas ou obesas.<sup>27</sup> Além disso, os fumadores absorvem menos cálcio e as mulheres fumadoras produzem níveis mais baixos de estrogénios.

O álcool afecta a densidade óssea ao diminuir a absorção de cálcio e de vitamina D.

O sedentarismo e a falta de exercício físico vão provocar uma perda da massa muscular e enfraquecimento dos ossos. É importante referir que, paradoxalmente, o exercício físico intenso é contraproducente se o aporte diário de nutrientes for limitado e desequilibrado. Podemos entrar numa situação patológica, tríade da mulher atleta, caracterizada por distúrbios alimentares, amenorreia e osteoporose, em muito devida a queda dos níveis de estrogénios.<sup>15</sup>

Outros factores de risco, igualmente importantes, são regimes medicamentosos implementados como a corticoterapia prolongada, anticonvulsivantes, diuréticos, anticoagulantes, lítio, agentes quimioterápicos e outras doenças subjacentes como mal-absorção, hipogonadismo primário ou secundário, gastrectomia ou bypass gástrico, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, alcoolismo crónico e doenças hepáticas.

Doentes a receber 7.5mg de prednisolona diariamente, por mais de três meses devem ser aconselhados a iniciar terapêutica para a osteoporose. Por outro lado, doentes que recebem mais de 2.5mg de prednisolona diariamente devem ser informados do risco acrescido de ocorrerem fracturas ósseas e aconselhados a fazer um seguimento adequado, com a realização de densitometria óssea.<sup>27</sup>

Devemos também suspeitar de osteoporose quando um doente, de qualquer idade, apresente história de fractura de baixo impacto, quando uma radiografia apresente osteopenia ou quando estamos perante uma cifose dorsal e/ou perda de altura acentuada.



## 5. Diagnóstico da Osteoporose

Como já foi referido, a osteoporose e as fracturas osteoporóticas são causas maiores de morbimortalidade, com altos custos a nível económico e social. Apesar de poder ser efectivamente controlada, continua ser a subdiagnosticada e subtratada.<sup>38</sup>

Dentro de todos os que possuem muitos factores de risco e, por isso, grande probabilidade de ter baixa densidade óssea mineral (DMO), é de extrema importância discriminar os que têm alto risco de sofrer fracturas para, assim, maximizar o benefício e diminuir e limitar os riscos que a terapia pode acarretar.

Segundo a *International Society for Clinical Densitometry*, está recomendada a realização da densitometria óssea em todas as mulheres com mais de 65 anos, mulheres pós-menopáusicas com factores de risco, mulheres com menopausa precoce, com ou sem factores de risco, adultos com fracturas de baixo impacto (queda inferior à sua altura), adultos com diminuída DMO e doenças subjacentes, citadas no capítulo dos factores de risco, doentes a efectuar medicação que possa diminuir a DMO e todos os homens com mais de 70 anos.

O teste standart para o diagnóstico da Osteoporose, a densitometria óssea, é baseado no score-T, obtido a partir da DMO, medida pela DEXA (*Dual-energy x-ray absorptiometry scanning*). Consiste num teste com alta precisão, preço acessível e moderada exposição à radiação.<sup>27</sup>

(Quebra de página)

- **Densitometria Óssea**

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a medição da densidade óssea mineral é o melhor meio para poder diagnosticar osteoporose, predizer o risco de fracturas e monitorizar a resposta à terapêutica.

O método mais validado e utilizado consiste na DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*), que permite avaliar com grande precisão e reprodutibilidade a DMO. A medição da densidade óssea mineral em qualquer parte do esqueleto pode ser importante para prever o risco de fractura, porém, a DEXA do punho, coluna e anca são os locais de medição indicados para diagnosticar osteoporose, na ausência de fracturas de baixo impacto e o melhor método para monitorizar alterações da densidade óssea mineral ao longo do tempo.

A densitometria óssea permite medir o conteúdo mineral do osso, em gramas, e a área óssea, em centímetros quadrados. O valor observado é comparado automaticamente com curvas de normalidade estabelecidas para a população em geral, do mesmo sexo e raça do doente em avaliação.

Estes parâmetros são apresentados de três formas diferentes nos exames comuns:

*Valor absoluto*: consiste na quantidade mineral do osso, por unidade de superfície (g/cm<sup>2</sup>).

*Score T*: descreve a diferença, em desvio padrão, que existe entre o valor absoluto medido no doente e a média dos adultos jovens saudáveis do mesmo sexo e raça<sup>27</sup> (altura em que é atingido o valor máximo de massa óssea ao longo da vida).

*Score Z*: descreve a diferença, em desvio padrão, entre o valor absoluto medido no doente e a média obtida dos adultos do mesmo sexo e grupo etário do paciente<sup>27</sup> (valor normal para a idade).

O score-T é o valor que mais se utiliza para o diagnóstico da osteoporose, pois apresenta forte correlação com o risco de fractura. Um score de 0 significa que a DMO é igual

à da população geral, um score-T positivo diz-nos que a DMO é superior à da média e valores negativos de score-T são previsíveis de DMO diminuída. Por cada unidade de desvio padrão abaixo do adulto jovem, o risco de fractura subsequente aumenta para o dobro.<sup>27</sup>

O score-Z indica se o doente tem a densidade óssea esperada em pessoas do mesmo sexo e idade. Quanto mais baixo for o score-Z, mais provável é que existam outros factores, que não a idade e o sexo, a contribuir para a perda de massa óssea. Isto justifica que se pesquise, com maior afinco, a existência de factores secundários de osteoporose merecedores de tratamento específico.<sup>23</sup>

Devemos considerar, simultaneamente, ambos os scores, já que a DMO diminui progressivamente com a idade, especialmente depois dos 50 anos, aumentando, paralelamente, o risco de fractura.

Tendo em conta esta linha de pensamento, a osteoporose é definida baseando-se no score-T e na ocorrência prévia de fracturas.

<b>Estadio</b>	<b>Definição</b>
<b>Normalidade</b>	Score-T > -1
<b>Osteopenia</b>	Score-T < -1 mas > -2,5
<b>Osteoporose</b>	Score-T < -2,5
<b>Osteoporose grave</b>	Score-T < -2,5 + fracturas

**Tabela 4: Diagnóstico da osteoporose através da densitometria óssea.**

Adaptado para uso clínico a partir da Organização Mundial de Saúde: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf)

Estes critérios devem ser entendidos como uma definição operacional de risco e não de doença, ou seja, permite apenas identificar os doentes em risco de fractura.

Em rigor, o diagnóstico de osteoporose exigiria biopsia óssea com características histológicas que a distinguíssem de outras doenças que também cursem com diminuição da DMO.

- **Tomografia computadorizada quantitativa (QTC)**

Consiste num método alternativo à densitometria óssea que pode também ser usado para medir a DMO na coluna lombar ou em sítios periféricos.

Tem a vantagem de medir o volume real de DMO e poder distinguir entre o osso cortical e o trabecular. No entanto, tem uma precisão mais baixa, um custo mais elevado e uma maior exposição à radiação do que o método supracitado, pelo que é menos usado.

Além disso, o score-T obtido pela QTC não está correlacionado com o risco de fractura.<sup>38</sup>

- **Ecografia Quantitativa (QUS)**

Este método apareceu por aparentar ser um bom preditor do risco de fractura em homens e mulheres, ser barato, portátil e disponível em mais centros hospitalares que a densitometria óssea. Permite medir a DMO numa variedade de locais esqueléticos periféricos.<sup>27</sup>

Não coloca os doentes em contacto com radiação ionizante, mas os parâmetros que a QUS encontra parecem estar apenas moderadamente relacionados com os valores de DMO encontrados pela DXA. Ainda não foram bem estabelecidos quais os critérios e quais os valores a ter em conta para diagnosticar osteoporose através deste método de estudo.

Não pode ser utilizado para monitorização do tratamento dos pacientes pelo facto da remodelação óssea nas zonas periféricas ser mais lento e ser um método menos preciso.

A maioria dos indivíduos com uma ecografia que revele risco aumentado de osteoporose necessitarão de realizar uma densitometria óssea confirmatória, tanto para determinar a necessidade de tratamento, como para monitorizar a terapia.<sup>44</sup> Num estudo guiado por Gudmundsdottir et al<sup>38</sup>, foram estudadas mulheres, com idade compreendida entre os 70 e 85 anos, classificadas como osteoporóticas pela densitometria óssea do colo do fémur ou da anca. 71 a 96% dessa população foi também diagnosticada com osteoporose através da

ecografia do calcâneo, no entanto, para as mulheres mais jovens, entre os 50 e 65 anos, a ecografia apenas diagnosticava 79 a 100% como osteopénicas ou osteoporóticas. Para o sexo masculino, a sensibilidade era relativamente mais alta (82 a 100%).

Chegou-se à conclusão que este teste pode ser usado com sucesso para excluir a osteoporose em pessoas previamente saudáveis e poupá-las de executar testes mais caros como a densitometria óssea, nunca podendo ser visto como um teste diagnóstico.

- **Marcadores de turnover ósseo**

Durante a formação e reabsorção óssea, são libertados biomarcadores pela actividade dos osteoclastos e osteoblastos. Os marcadores de formação óssea incluem a osteocalcina e a fosfatase alcalina específica do osso, enquanto que os biomarcadores da reabsorção do osso incluem produtos do metabolismo do colagénio como a piridinolina, desoxipiridinolina e C e N telopeptídeos.<sup>31</sup>

Estes marcadores têm um nível sérico aumentado quando o metabolismo ósseo acelera e estão associados com fracturas vertebrais e não vertebrais, no entanto ainda não foi elucidado qual o valor preditivo que podem ter no risco de fracturas. Estes produtos podem apenas ser usados para monitorizar a terapêutica da osteoporose, nunca para o diagnóstico ou rastreio da doença.<sup>44</sup>

- **Estudos adicionais no doente com osteoporose**

Nos doentes com osteoporose demonstrada por densitometria, podem justificar-se estudos adicionais para excluir outras doenças subjacentes ou que possam simular osteoporose, como osteomalacia ou mieloma múltiplo, para seleccionar medidas terapêuticas e para ter valores para a monitorização da doença.

---

**Procedimentos de rotina propostos para investigação da Osteoporose**

- História clínica e exame objectivo
- Hemograma com leucograma, VS e PCR, ionograma, albumina, creatinina, fosfatos, fosfatase alcalina e transaminases
- Radiografia da coluna torácica e lombar
- Densitometria óssea
- Doseamento das hormonas sexuais

**Quadro 1: Procedimentos de rotina propostos para investigação da Osteoporose.**Disponível em: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf)

Outros exames que podem ser realizados, reservados para centros específicos do estudo da osteoporose, consistem na medição dos marcadores de turnover ósseo, PTH sérica, 25-hidroxivitamina D sérica, proteinograma electroforético da urina ou do sangue, cálcio excretado na urina das 24h, cortisol urinário, testes funcionais da tiróide e biópsia óssea.<sup>42</sup>

A medição dos níveis de testosterona, gonadotropinas e prolactina podem ser valorizados nos doentes do sexo masculino.

A avaliação é guiada pelos resultados obtidos. Alguns pacientes que aparentavam ter osteoporose primária podem ter, na realidade, osteoporose secundária devido a outras doenças como, por exemplo, hiperparatiroidismo ou hipertiroidismo, mastocitose sistémica, osteogénese imperfecta ou osteomalacia.

## 6. Rastreio da Osteoporose

A identificação precoce de indivíduos com baixa DMO, através da densitometria óssea e/ou com factores de risco, é muito importante de modo a iniciar o tratamento adequado e reduzir a incidência de fracturas osteoporóticas. Alguns factores de risco são de difícil quantificação e, por outro lado, uns têm maior peso que outros, sendo difícil calcular, em cada doente, o risco global de osteoporose e a indicação para o seu estudo.

Apesar das guidelines propostas pela International Society for Clinical Densitometry supramencionadas, muitas das fracturas osteoporóticas ocorriam em pacientes que não tinham sido estudados.<sup>38</sup>

Sendo assim, foram surgindo vários tipos de modelos de rastreio para tentar encontrar o risco de ter osteoporose e realizar densitometria óssea para consequente confirmação e início de medidas terapêuticas.

(Quebra de página)

Modelo	Itens	Score indicativo para realização de densitometria óssea
<b>ORAI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade</li> <li>&gt;75 anos: 15 pontos</li> <li>65-74 anos: 9 pontos</li> <li>55-64 anos: 5 pontos</li> <li>• Peso</li> <li>&lt;60kg: 9 pontos</li> <li>60-70kg: 3 pontos</li> <li>• Sem THS: 2 pontos</li> </ul>	>8-9
<b>ABONE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade</li> <li>&gt;65 anos: 1 ponto</li> <li>• Peso</li> <li>&lt;63,5 kg: 1 ponto</li> <li>• Sem THS: 1 ponto</li> </ul>	>2
<b>OST</b>	0.2 x (peso corporal – idade)	<2
<b>SCORE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etnia Caucasiana: 5 pontos</li> <li>• AR presente: 4 pontos</li> <li>• Fractura de baixo impacto, antes dos 45 anos: 3 pontos (por cada uma)</li> <li>• Idade: 3 pontos por cada década</li> <li>• Sem THS: 1 ponto</li> <li>• Peso: -1 ponto por cada 4,5 kg</li> </ul>	>6-7
<b>OSIRIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso: 0,2 pontos por cada kg</li> <li>• Idade: -0,2 pontos por cada ano</li> <li>• Fractura de baixo impacto: -2 pontos</li> <li>• Uso de THS: 2 pontos</li> </ul>	<1

**Tabela 3: Tabela resumo dos vários modelos disponíveis para o rastreio de indivíduos que deverão realizar densitometria óssea.**

Adaptado de: Singer A. Osteoporosis Diagnosis and Screening. Management of Osteoporosis.

- **ORAI**

O ORAI (*Osteoporosis Risk Assessment Instrument*) consiste numa escala de risco baseada na idade, peso e uso corrente de estrogénios. Provou-se que estes três factores se



encontram correlacionados, independentemente, com a densidade óssea diminuída a nível do colo do fémur e da coluna lombar.

Quando o score é superior a 9 (mulheres com mais de 65 anos, mulheres com mais de 45 anos e com peso inferior a 60kg e em mulheres com idade compreendida entre os 55 e 64 anos que pesam 60-70kg e que não estão a fazer terapêutica hormonal de substituição) é mandatória a realização da densitometria óssea. Permite identificar 90% das mulheres com risco elevado de osteoporose.

- **ABONE**

O ABONE (*Age, Body Size, No Estrogen*) é bastante semelhante com o supracitado, utilizando também a idade, o peso corporal e o uso de estrogénios no seu cálculo. Neste teste, a presença de um resultado superior a 2 é indicativo de realização de densitometria.

- **SCORE**

O SCORE (*Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation*) baseia-se na idade, etnia, presença de artrite reumatóide, história de fracturas de baixo impacto depois dos 45 anos, uso de estrogénios e o peso corporal.

Um score superior a 6 demonstra uma sensibilidade de 90% mas apenas uma especificidade de 32% em detectar mulheres em risco de osteoporose e, portanto, candidatas a realizar densitometria óssea.

- **OSIRIS**

O método OSIRIS (*Osteoporosis Index of Risk*), além do peso corporal e da idade, inclui a história de fracturas de baixo impacto e o uso de terapia hormonal de substituição.

Um score inferior a 1 é preditivo de realização de densitometria.

- **OST**

O índice OST (*Osteoporosis Self-Assessment Tool*) é um dos mais usados, devido à sua simplicidade, pois considera apenas o peso e a idade do paciente. Além disso é um ótimo teste para também ser utilizado no sexo masculino.

Nas populações caucasianas, um índice inferior a -3 indica alto risco de osteoporose. Valores superiores a 1 indicam baixo risco e, valores intermédios estão relacionados com risco moderado de osteoporose. É sugerido que todas as mulheres pós-menopáusicas, com um OST igual ou inferior a 1, façam densitometria óssea.

Foi considerado o esquema mais prático e útil para identificar pacientes com DMO e score-T sugestivo de osteoporose, com uma sensibilidade de 85% para a coluna lombar e de 97% para a anca. Além disso tem um valor preditivo negativo de 89-99%.

- **FRAX**

Em 2008, a Organização Mundial de Saúde (WHO) introduziu a FRAX (*Fracture risk assesement tool*) que serve para estimar a probabilidade de ocorrer uma fratura osteoporótica (na anca, punho, fémur ou coluna), em 10 anos, em pacientes que não estão a fazer terapêutica para a osteoporose e que tenham idade compreendida entre os 40 e os 90 anos.

(Quebra de página)

---



---

**Factores de risco clínicos para fractura osteoporótica, avaliados pelo FRAX**


---

- Idade avançada
  - Fractura prévia
  - Terapêutica com glucocorticóides
  - História familiar de fractura da anca
  - Baixo peso
  - Fumadores
  - Consumo excessivo de álcool
  - Artrite reumatóide
  - Osteoporose secundária (menarca ou adrenarca tardia, hipogonadismo ou menopausa precoce, mal absorção, doença hepática crónica, doença inflamatória intestinal)
- 

**Quadro 2: Factores de risco clínicos para fractura osteoporótica, avaliados pelo FRAX**

Adaptado de: Kanis, JA, Borgstrom, F, De Laet. C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis International 2005; 16:581.

O FRAX foi obtido através de vários estudos prospectivos observacionais de homens e mulheres de várias etnias e de diferentes regiões mundiais, utilizando os factores de risco acima mencionados, os valores de DMO, e fracturas ósseas, quando estes existiam. Foi validado em 11 estudos de coorte independentes, compostos, maioritariamente por mulheres.

O FRAX específico para cada país encontra-se disponível online, <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>, no entanto não tem dados para ser utilizado em Portugal.

Quando é possível utilizar este método estatístico, pode-se calcular quais os pacientes que realmente vão beneficiar da terapia farmacológica, de um modo mais fidedigno que os métodos qualitativos.

As guidelines baseadas no FRAX têm como suporte o tratamento farmacológico de doentes com idade avançada, com score-T ligeiramente diminuído e com alto risco de fractura, e o uso de menos fármacos em pacientes mais novos com score-T diminuído e com baixo risco de fractura.<sup>18</sup>

- **Exame radiológico**

Deve ter-se sempre em atenção que não é muito fiável para o diagnóstico da osteoporose.

A densidade óssea apresentada à radiografia é passível de variações consoante a dose da radiação ou o índice de massa corporal. Além disso, a osteopenia só se torna aparente quando 30% ou mais da massa óssea é perdida.

Por outro lado, este exame pode ser indicativo de densitometria imediata quando é visível fractura vertebral sem causa aparente.

## 7. Prevenção da Osteoporose

A prevenção da osteoporose ou da baixa densidade óssea é de extrema importância, mais até do que o tratamento porque as alterações da microarquitetura associadas com a perda óssea são irreversíveis.

O tratamento pode estabilizar ou aumentar a densidade mineral óssea e reduzir o risco das fracturas, no entanto, nunca permitirá restaurar a qualidade e força óssea total.<sup>20</sup>

As estratégias de prevenção da osteoporose têm por base o conhecimento da evolução da DMO ao longo da vida e os factores que a influenciam.

A prevenção da osteoporose deve ser iniciada na infância, com a implementação de um estilo de vida saudável, porque a massa óssea aumenta durante as três primeiras décadas de vida, atingindo um pico por volta dos 30 anos, ou seja, nessa altura teremos no esqueleto todo o cálcio com que teremos de nos governar o resto da vida. O sexo masculino atinge um pico mais elevado do que o feminino, no entanto uma perda lenta da massa óssea começa a ocorrer, naturalmente e em ambos os sexos, depois de atingida essa idade.

Estudos demonstraram que a perda de massa óssea relacionada com a idade se inicia 10 a 15 anos após a menopausa na mulher e a partir dos 55 anos nos homens. Crê-se que ocorra uma diminuição de 10 a 25% da densidade mineral óssea nas mulheres que estão em menopausa há mais de uma década.<sup>23</sup>

A prevenção centra-se, então, em dois pontos fulcrais: maximizar o pico da massa óssea e minimizar a taxa de perda de osso, com o objectivo de manter a integridade óssea e prevenir fracturas.<sup>20</sup>

Está provado que, 60 a 70% da variabilidade na magnitude do pico de massa óssea, é determinada por factores genéticos, tais como a etnia, género e o biótipo corporal. A

influência é do tipo poligénico, com envolvimento de um grande número de diferentes genes envolvidos no complexo de regulação da vitamina D e em várias citocinas e factores de crescimento, bem como no colagénio tipo I. Os restantes 30 a 40% estão relacionados com factores ambientais ou não hereditários, como a nutrição, actividade física, factores endócrinos, hábitos e existência de factores de risco modificáveis. É fundamental a nossa intervenção nestes mesmos.<sup>20</sup>

As intervenções para otimizar a DMO devem ser feitas desde o nascimento. Podem ser divididas em três categorias principais: nutrição, actividade física e modificação de outros hábitos do paciente.

### **7.1 Nutrição**

Uma boa nutrição, desde a infância até à adolescência, parece ser o factor mais importante para maximizar a DMO.<sup>20</sup>

- **Cálcio e vitamina D:**

Uma boa alimentação, com particular atenção no aporte diário de cálcio e vitamina D é o componente chave para se obter um pico ósseo desejável.

A massa óssea contém uma alta proporção de cálcio. Como já foi referido, o pico de massa óssea está completamente dependente da quantidade de cálcio ingerida durante a infância e adolescência, até à idade adulta. Uma ingestão equilibrada atrasa a perda fisiológica de massa óssea que ocorre com a idade.

<b>Quantidade obtida de Cálcio em diversos alimentos</b>	
<b>Alimento</b>	<b>Cálcio, em mg</b>
Leite	300
Iogurte	250
Sumo de laranja natural	300
Tofu com cálcio	435
Queijo	195 – 335
Queijo fresco	130
Gelado ou iogurte gelado	100
Leite de soja	100
Feijão	60 – 80
Folhas de vegetais verdes	50 – 135
Almondegas	70
Laranja	60

**Quadro 3: Quantidade obtida de cálcio em diversos alimentos.**

Adaptado de: Rosen HN. Patient information: Osteoporosis prevention and treatment. Waltham: Uptodate; 2012 Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/patient-information-osteoporosis-prevention-and-treatment?source=search\\_result&search=prevention+osteoporosis&selectedTitle](http://www.uptodate.com/contents/patient-information-osteoporosis-prevention-and-treatment?source=search_result&search=prevention+osteoporosis&selectedTitle)

Foi realizado um estudo de coorte, com 3 anos de duração e incidindo em 70 pares de gémeos homozigóticos, dos 6 aos 14 anos. Um dos irmãos recebeu, durante o ensaio, 1000mg/dia de cálcio, enquanto o outro não recebia o suplemento. Foi notório um aumento significativo da DMO daquele que recebia suplementos de cálcio em relação ao que não recebia. Concluiu-se, então, que havia benefício em dar suplementos de cálcio a crianças pré-pubertárias pois havia aumento da taxa de crescimento da DMO, com diminuição do risco de fractura.<sup>16</sup>

Outro estudo tentou provar que a ingestão de suplementos de vitamina D durante a amamentação, no primeiro ano de vida, estava associada com maior DMO durante a infância e a adolescência. Para isso foram seleccionadas 106 raparigas pré-pubertárias, com características semelhantes em termos de época do ano em que nasceram, parâmetros antropométricos e aporte de cálcio aquando da realização da densitometria óssea. 91 delas tomaram os suplementos de vitamina D e 15 não tomaram, durante o primeiro ano de vida. Determinou-se a DMO através da densitometria óssea e foi possível verificar que as raparigas

que tinham tomado os suplementos tinham maior massa óssea a nível do colo e trocânter femoral e da metáfise radial. Em termos da coluna lombar parece não ter grande influência, dado que os valores de DMO eram semelhantes nos dois grupos.<sup>41</sup>

Relativamente a grupos geriátricos também foram efectuados imensos estudos.

Alguns estudos, de larga escala, randomizados, com placebo ou envolvendo idosos institucionalizados, mostraram que há efeitos positivos da suplementação de cálcio e vitamina D sobre as fracturas da anca e outras não vertebrais. No entanto, estes resultados não são consensuais. A disparidade entre os resultados pode ser explicada por factores adicionais como a dose em que é suplementada a vitamina D, a adição concomitante de cálcio, a segmentação dos suplementos naqueles que possuem insuficiências e a má adesão dos doentes à terapêutica.<sup>6</sup>

Uma metanálise, realizada em 2006, evidenciou que uma dose diária de suplementação de 800IU de vitamina D é necessária para diminuir o risco de fracturas e de quedas (29-35%), enquanto que uma dose de 400IU se tornou ineficaz nessa tarefa.<sup>3</sup>

Um estudo dirigido por *S.Bonnen e P. Lips*, comparou grupos controlados de idosos que tomavam suplementos de vitamina D diariamente versus grupos placebo e grupos que recebiam suplementação de vitamina D e cálcio versus grupos placebo. Concluiu-se que a adição de cálcio é necessária para otimizar o efeito clínico da vitamina D e reduzir o número de fracturas. Os pacientes mais idosos devem receber suplementos diários de vitamina D de 800IU, acompanhados de uma dose adequada de cálcio.<sup>8</sup>

Outros estudos, como o RECORD e o WHI, demonstraram que nem todas as pessoas necessitam da suplementação. Quando são dados são mais efectivos em grupos que estejam a receber anti-reabsortivos ou terapêutica anabólica para a osteoporose, que estejam a ser tratados com glucocorticóides ou que tenham insuficiência de cálcio e/ ou vitamina D. É necessário não esquecer que a suplementação só é eficaz quando há uma boa ingestão destes



nutrientes de base (1000-1200 mg/dia). Para maximizar os benefícios da estratégia, os suplementos devem ser administrados a pessoas institucionalizadas e a pessoas que ingiram, diariamente, menos de 400IU de vitamina D e menos de 1000mg de cálcio.<sup>6</sup>

<b>Aportes diários recomendados de cálcio, Vitamina D e actividade física recomendada</b>			
<b>Idade</b>	<b>Cálcio (mg/dia)</b>	<b>Vitamina D (IU/dia)</b>	<b>Actividade física</b>
<b>0-6 meses</b>	210	400	Brincadeiras interactivas
<b>6-12 meses</b>	270	400	
<b>1-3 anos</b>	500	400	Actividades moderadas a vigorosas, 60 min por dia
<b>4-8 anos</b>	800	400	
<b>9-18 anos</b>	1300	400	
<b>18-15 anos</b>	1000	400	30 min de actividade moderada, diária
<b>51-70 anos</b>	1200	400	
<b>&gt;70 anos</b>	1200	800	

**Tabela 3: Aportes diários recomendados de cálcio, vitamina D e actividade física recomendada.**

Adaptado de: Department of Health and Human services. Bone Health and Osteoporosis: A reporto of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Office of the surgeon general, Rockville, MD 2004.

- **Outros factores nutricionais:**

Existem alguns estudos que mostram que o consumo exagerado de bebidas carbonatadas pelos jovens, principalmente pelas mulheres, pode impedir a remodelação óssea e aumentar o risco de fracturas.<sup>40</sup>

A anorexia nervosa, uma doença cada vez mais comum, principalmente no sexo feminino, parece estar relacionada com a osteoporose. Pelo menos, 30% das mulheres com anorexia nervosa, têm osteoporose, o que aumenta o risco de fracturas.

Um estudo epidemiológico efectuado em 208 pacientes com anorexia nervosa mostrou que estas se encontram três vezes mais susceptíveis a sofrer fracturas, comparada com a população em geral. Além disso, a anorexia nervosa resulta em alterações irreversíveis do esqueleto e incapacidades a longo termo como dor, cifose e diminuição da estatura. A osteoporose nesta doença é caracterizada por reabsorção óssea aumentada, sem concomitante aumento da formação óssea. O osso trabecular parece ser mais afectado que o osso cortical. A

zona mais afectada é a coluna vertebral, sendo que a perda de osso ocorre a uma taxa de 4 a 10%, por ano. O grau de osteoporose encontra-se correlacionado com o tempo que dura a doença, a massa corporal e a duração da amenorria.<sup>21</sup>

Outras doenças com rebato nutricional, como doença inflamatória intestinal, doença celíaca ou fibrose cística também têm relação com a osteoporose.

18 a 42% dos pacientes com doença inflamatória intestinal têm osteoporose. A prevalência da osteopenia alcança os 22 a 77% dos pacientes. Isto justifica-se devido ao aumento das citocinas por causa da inflamação, mal-absorção resultante da doença em actividade ou de alguma recessão mais extensa que tenha sido efectuada ou ainda devido à terapêutica com glucocorticóides que muitos pacientes são alvo para controlar a doença activa. Quando a doença começa na infância ou na adolescência precoce, pode haver problemas em atingir o pico de massa óssea.<sup>39</sup>

A doença óssea metabólica é comum em pacientes com doença celíaca, mesmo naqueles que não possuem sintomas gastrointestinais. Nestes doentes, a DMO encontra-se diminuída, principalmente, a nível da coluna lombar (-6%) e do colo do fémur (-5%), sendo a probabilidade de ter osteoporose a nível da coluna lombar de 26%. Estes pacientes podem ainda ter hiperparatiroidismo, secundário à deficiência de vitamina D.<sup>37</sup>

Pacientes com fibrose cística têm vários factores de risco para desenvolver doença óssea. São eles o atraso na puberdade, mal-absorção de cálcio, magnésio, vitamina D e vitamina K, doença hépato-biliar, diminuição da massa corporal, uso crónico de corticosteróides e inadequado aporte de nutrientes.

Num estudo realizado em um grupo de 135 doentes com fibrose quística, foram encontradas reduções significativas da DMO estavam presentes em 30% dos pacientes estudados com fibrose quística e encontrou-se uma diminuição de cerca de 20% na

quantidade de minerais ósseos, em comparação com pessoas da mesma idade e sexo, sem fibrose quística.<sup>17</sup>

Alguns pacientes com défices de proteínas podem ser aconselhados a tomar suplementos das mesmas. Esta atitude preventiva é importante, sobretudo, em pacientes que já possuam fracturas osteoporóticas.<sup>34</sup>

## **7.2 Actividade física:**

O exercício físico é um componente muito importante na prevenção da osteoporose. Todos os tipos de exercício físico podem contribuir para a saúde dos músculos e ossos, no entanto sabe-se que actividades que envolvam levantamento de pesos ou exercícios de tensão, como a ginástica, são mais importantes para manter ou aumentar a densidade óssea mineral e a massa muscular.<sup>27</sup>

Um novo tipo de exercício físico, realizados em plataformas vibratórias de baixa magnitude mas alta frequência, pode provocar uma resposta osteogénica por mecanismos que actuam directamente no osso, aumentando a DMO, principalmente a nível do osso trabecular. Este tipo de exercício é particularmente eficiente em crianças com paralisia cerebral e em mulheres pós-menopáusicas.<sup>26</sup> Também tiveram resultados benéficos nos idosos, ao aumentarem a massa muscular da coxa, o que pode ser um mecanismo de defesa contra as quedas.<sup>45</sup>

Estudos recentes vieram demonstrar que a resposta osteogénica pode ser provocada até nos doentes idosos, algo que antes era tido como impossível. Para isso, o exercício que mais contribui é o aeróbio, tal como a marcha, corrida, jogar ténis ou até dançar.<sup>15</sup>

O exercício anaeróbio ou de resistência é mais importante nas pessoas mais jovens, ao aumentar a massa e a elasticidade muscular, e parece não ter função nos pacientes idosos.<sup>26</sup>

A idade avançada está associada com instabilidade postural devido a défices sensoriais periféricos e centrais e alterações nas vias neuronais e na integridade do sistema músculo-esquelético. Uma metanálise realizada em 1016 pacientes institucionalizados, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 65 e os 97 anos, veio a demonstrar que programas de exercício diário reduziam o número de quedas e, conseqüentemente, de fracturas, em 35%, principalmente nos doentes com mais de 80 anos.<sup>26</sup>

### **7.3 Alteração de hábitos do doente**

- **Tabaco**

A cessação tabágica é aconselhada.

Uma metanálise de 29 estudos publicados, em que se correlacionava o facto de ser fumador e a DMO, veio a demonstrar que a perda de massa óssea é maior em fumadores do que em não fumadores. O risco de fractura da anca também estava aumentado em fumadores com baixo peso corporal, em comparação com os fumadores normolíneos ou obesos.<sup>27</sup>

- **Álcool**

A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas pode ser considerado como um factor de risco para osteoporose, porém, concluiu-se que o consumo moderado das mesmas substâncias pode ter um papel benéfico na prevenção da osteoporose.<sup>36</sup>

### **7.4 Prevenção de quedas:**

As quedas são um factor de risco muito importante para a existência de fracturas osteoporóticas nos adultos e idosos. Torna-se essencial tomar certas medidas que diminuam o risco destas ocorrerem, como remover objectos espalhados no chão, cabos ou tapetes

enrugados, que podem fazer com que as pessoas tropecem ou escorreguem e acabem por cair; ter uma boa luminosidade tanto no interior como no exterior da habitação; evitar caminhar em pisos escorregadios ou que não reconheça; substituir fármacos que o doente tome e que possam causar alterações do equilíbrio (sedantes e ansiolíticos; fármacos anti-psicóticos e anti-depressivos e fármacos usados no controle da Doença de Alzheimer e Parkinson), por outros que não o façam; ir regularmente ao oftalmologista.<sup>34</sup>

### **7.5 Intervenção farmacológica**

Não há nenhum fármaco que aumente consideravelmente a DMO, excepto em circunstâncias especiais de doença subjacente. Nesses casos específicos, o doente pode beneficiar da administração de fármacos para a prevenção da osteoporose.

A diminuição no nível de estrogénios que se faz sentir aquando da menopausa está associada com um aumento da reabsorção óssea, tal como já foi explicado no capítulo 3. Outros sintomas associados à depleção hormonal são as ondas de calor súbitas, atrofia da mucosa vaginal e sintomas urinários. Mulheres pós-menopáusicas sintomáticas, podem beneficiar da administração de terapêutica hormonal de substituição para diminuir toda a sintomatologia. O estrogénio pode ser administrado num espaço de tempo curto (6 meses a 5 anos).

Em um estudo, foram analisadas 43 mulheres pós-menopáusicas. Algumas foram tratadas com estrogénios, outras com placebo e outras com cálcio. Foi possível concluir que aquelas a quem foi administrado estrogénio tinham uma perda de massa óssea menor a nível do antebraço e aumentava a DMO a nível da coluna vertebral.<sup>29</sup>

No entanto, a THS também tem riscos associados, como hiperplasia endometrial, aumento do risco de cancro da mama e aumento de eventos cardiovasculares como enfarte e tromboembolismo venoso.

Actualmente, a THS não está recomendada como terapia de primeira linha na prevenção da osteoporose, devendo ser usada apenas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose ou com risco aumentado de ter a doença e que não possam tomar outros medicamentos que não seja estrogénios.<sup>20</sup>

Tal como já foi referido, regimes medicamentos que estejam a ser seguidos pelos doentes podem influenciar a perda da DMO, com consequente osteopenia ou osteoporose. Assim sendo, é aconselhado que todos os pacientes que estejam a fazer corticoterapia ou terapêutica anti-convulsivante a façam com a menor duração temporal possível e com a menor dose que for viável, dando-se preferência às vias tópicas e inalatória. Pode ser associado a estes doentes terapêutica farmacológica de prevenção da osteoporose, tal como bifosfonatos ou raloxifeno. As doses utilizadas de bifosfonatos para a prevenção da osteoporose são de 5mg/dia, 35mg/semana, 75mg/2 dias consecutivos em cada mês ou 150mg/mês de alendronato ou risedronato. Podem ser oferecidas outras opções como 150mg/mês de ibandronato ou 5mg IV/2 anos de ácido zoledrónico.

Crianças que sofram de deficiência de hormona de crescimento beneficiam da administração dessa hormona para que haja o desenvolvimento e maturação normal do esqueleto.<sup>20</sup>

## 8. Terapêutica Farmacológica da Osteoporose estabelecida

A utilização de medicamentos na prevenção e tratamento da osteoporose está reservado para os doentes com maior risco de fracturas osteoporóticas. Assume-se, neste caso, que o doente tem osteoporose demonstrada, ou seja, tem um score-T inferior a -2.5 em um ou mais locais do esqueleto ósseo. A NOF (National Osteoporosis Foundation) esquematizou quais os doentes que deveriam realizar este tipo de terapêutica, tendo sempre como base Omulheres pós-menopáusicas ou pacientes, de ambos os sexos, com mais de 50 anos.<sup>34</sup>

---

### **Guidelines da NOF para intervenção farmacológica em mulheres pós-menopáusicas ou em todas as mulheres e homens com mais de 50 anos**

---

História de fractura da anca ou da coluna vertebral

Outras fracturas existentes, com T-score entre -1 e -2.5 no colo do fémur, anca ou coluna vertebral

Score-T inferior a -2.5 no colo femoral, anca ou coluna vertebral, depois de ter sido executados estudos para procurar causas secundárias para a diminuída DMO

Score-T entre -1 e -2.5 no colo femoral, anca ou coluna vertebral, com causa secundária associada a alto risco de fractura, como uso de glucocorticóides ou imobilização total

Score-T entre -1 e -2.5 no colo femoral, anca ou coluna vertebral, e um risco estimado de fractura da anca, em 10 anos, superior a 3%, ou um risco estimado de qualquer tipo de fractura osteoporótica, em 10 anos, superior a 20%, baseado no cálculo do FRAX.

Adaptado de: NOF's New Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. [www.nof.org/professionals/Clinicians\\_Guide.htm](http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm), accessed April 25, 2008.

O tratamento exige a correcção associada a todos os factores de risco modificáveis e deve-se ter em atenção que todos os fármacos específicos para a osteoporose só têm eficácia demonstrada na presença de níveis adequados de cálcio e de vitamina D.<sup>23</sup>

A maioria dos agentes usados no tratamento da osteoporose inibe a reabsorção óssea. A administração a doentes osteoporóticos causa um pequeno aumento da DMO nos primeiros 2 a 3 anos, estabilizando e nunca conseguindo restaurar os valores normais.

### 8.1 Bifosfonatos

Os bifosfonatos são os fármacos de eleição para o tratamento da osteoporose. Aumentam a DMO dependente da dose em que são administrados e diminuem significativamente o risco de fracturas vertebrais e extra-vertebrais. A eficácia tem sido demonstrada em mulheres e homens, de todos os escalões etários. A resposta é mais evidente nos pacientes com DMO mais baixas.

Há um efeito agonista quando são administrados em conjunto com THS ou raloxifeno e um efeito antagonista quando dados concomitantemente com PTH/teraparitida. É exigido um aporte adequado de cálcio e vitamina D para que o seu efeito seja o máximo possível.<sup>23</sup>

Podem causar alterações a nível da mucosa gastrointestinal, no entanto, pacientes sem patologia subjacente não correm esse risco. Estão contra-indicados em pacientes com acalásia, estenoses do esófago ou insuficiência renal, mas podem ser administrados aos que tenham refluxo gastro-esofágico ou que tomem AINEs ou aspirina.

Os efeitos secundários mais comuns consistem em náuseas, vómitos, dispepsia ou dor abdominal.<sup>23</sup>

Aconselha-se que sejam administrados semanal ou mensalmente para diminuir ao máximo os efeitos indesejáveis. Devem ser ingeridos por via oral, em jejum, com a ajuda de copo cheio de água e o doente deve permanecer na posição supina durante, pelo menos, 30 minutos. A absorção destes fármacos é pobre (menos de 1%) e, quando tomada com outros líquidos que não a água ou com alimentos no estômago, pode ser reduzida a zero.<sup>20</sup>

Os três principais fármacos desta classe são o alendronato, o risedronato e o etidronato.

O *alendronato* foi objecto de estudos extensos e conclusivos. Num estudo randomizado, duplamente cego, realizado em 247 mulheres pós-menopáusicas, que receberam 10mg/dia de alendronato, foi observado um aumento da DMO na anca durante 3 a 5 anos, a



partir do qual parecia ser atingido um plateau. A nível da coluna lombar verificava-se um aumento da DMO até 10 anos após se ter iniciado a terapêutica. Concluiu-se que o aumento da DMO, em 10 anos de ingestão de 10mg diários de alendronato, era de 13,7% na coluna lombar, 10,3% no grande trocânter do fémur, 5,4% no colo femoral e 6,7% no fémur proximal. Também foi possível concluir que o alendronato diminui, em 50%, o risco de fracturas vertebrais e extra-vertebrais.<sup>4</sup>

O *risedronato* é também bastante efectivo no tratamento da osteoporose. Foi realizado um estudo randomizado, duplamente cego, com intervenção de 1053 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, divididas em 2 grupos. Um recebeu 35mg semanais de risedronato enquanto o outro grupo foi medicado com 70mg semanais de alendronato. Comparou-se o aumento na DMO entre os dois grupos e concluiu-se que o alendronato proporcionava aumentos muito mais significativos que o risedronato.<sup>28</sup>

Este fármaco tem a vantagem de ser menos prejudicial para a mucosa gastrointestinal e também reduz o risco de fracturas em cerca de 50%.<sup>23</sup>

O *etidronato* é um fármaco provadamente eficaz na prevenção da osteoporose induzida por corticosteróides, mas a sua função em reduzir o risco de fracturas não está ainda bem estudado.<sup>23</sup>

Recentemente, foi encontrado um novo bifosfonato de terceira geração, o *ácido zoledrónico*, com toma intra-venosa. Além do tratamento da osteoporose, está também indicado para doenças ósseas metastáticas e hipercalemia maligna.<sup>23</sup>

Num estudo com duração de 2 anos, foi administrado 5mg IV de ácido zoledrónico, anualmente a um grupo de mulheres osteoporóticas e a DMO foi comparada com outro grupo de 581 mulheres a quem foi administrado placebo. Concluiu-se que os pacientes que receberam o fármaco tinham um aumento da DMO na coluna lombar e na anca de cerca de 3%.<sup>2</sup>

## **8.2 Moduladores selectivos dos receptores de estrogénios (SERM)**

O *raloxifeno* é o único fármaco desta classe que é usado. Actua nos receptores ósseos e vasculares do estrogénio (como agonista), prevenindo e tratando a osteoporose em mulheres pós-menopáusicas, e sem estimular a mama ou o endométrio (actua nestes receptores como antagonista).<sup>23</sup>

Foi provado que o raloxifeno aumenta a DMO na anca e na coluna vertebral, diminuindo o risco de fracturas vertebrais. Não tem efeito na diminuição do risco das fracturas não vertebrais.<sup>27</sup>

A terapia combinada com alendronato é mais eficaz que o raloxifeno isolado, no entanto não é tão eficaz no aumento da DMO como o alendronato isolado.<sup>23</sup>

O raloxifeno tem ainda as vantagens de diminuir o colesterol total, o LDL-colesterol, os triglicéridos e aumentar o HDL-colesterol.<sup>23</sup> Não está associado com eventos cardiovasculares e os efeitos adversos que estão relacionados são a trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar e ondas de calor súbitas, semelhantes às ocorrentes na menopausa.<sup>27</sup>

Deve ser administrado por via oral, diariamente, na dose de 60 mg.

## **8.3 Terapêutica hormonal de substituição**

Como já foi falado no capítulo 7, a THS previne eficazmente a perda de massa óssea em mulheres pós-menopáusicas, aumentando a DMO no antebraço e reduzindo significativamente a incidência de fracturas vertebrais.

Tem sido abandonado no tratamento da osteoporose devido aos achados da Women's Health Initiative (WHI), que sugerem que a THS aumente o risco de eventos cardiovasculares.

Actualmente, está aprovada para a prevenção (e não tratamento) da osteoporose em mulheres com risco acrescido de terem esta patologia e não poderem fazer outro tipo de terapêutica e está também indicado para diminuir os sintomas vasomotores e urogenitais da menopausa, sendo administrados na menor dose e no espaço de tempo mais curto possível.<sup>23</sup>

#### **8.4 Calcitonina**

Está comprovado que a calcitonina é útil no tratamento da osteoporose já instalada. A calcitonina que se usa é sintetizada a partir da calcitonina do salmão. Está disponível na forma de uma injeção subcutânea ou intramuscular ou ainda na forma de spray nasal, a forma melhor tolerada.

Foi realizado um estudo numa amostra de 208 mulheres idosas osteopénicas, às quais foi administrado cálcio. Dividiram-se em quatro grupos, sendo que um recebeu placebo, outro recebeu 50U/dia de calcitonina de salmão, outro 100U/dia de calcitonina de salmão e o último grupo recebeu 200U/dia, durante dois anos. Concluiu-se que a DMO na coluna vertebral aumentou, dependente da dose, com um efeito máximo quando esta era de 200U/dia.<sup>25</sup>

É menos eficiente que o tratamento com bifosfonatos. Um estudo randomizado com um ano de duração, comparou um grupo medicado com placebo, com um medicado com alendronato (10mg/dia) versus um grupo medicado com calcitonina nasal (200U/dia). Concluiu que a DMO aumentou mais no grupo que recebeu o alendronato do que no que recebeu a calcitonina.<sup>11</sup>

A calcitonina é dotada de propriedades analgésicas, independentes do seu efeito anti-osteoporótico, o que a tornam útil no tratamento da fase aguda e dolorosa, das fracturas vertebrais.

Rinite e epistáxis são os efeitos adversos mais comuns da calcitonina administrada por via nasal. Pode ainda provocar, com menor frequência, náuseas, vômitos e flush. Os pacientes devem ser avisados para administrarem o fármaco em narinas alteradas.

Estudos recentes demonstraram que o uso contínuo e prolongado de calcitonina pode resultar no desenvolvimento de anticorpos e conseqüente resistência ao fármaco. No entanto, estudos desenvolvidos vieram demonstrar que a calcitonina nasal mantém o seu efeito de prevenir a perda de massa óssea mesmo depois de cinco anos de utilização contínua do fármaco.<sup>24</sup>

### **8.5 PTH/Teriparitida**

A teriparitida consiste em PTH humana recombinante, que é administrada sob a forma subcutânea, na coxa ou na parede abdominal, uma vez por dia.

Em doses terapêuticas, tende a aumentar a formação de osso pois estimula a duplicação dos osteoblastos e inibe a sua apoptose. Exerce o seu efeito ao aumentar a parede externa cortical do osso e ao aumentar a força de conectividade entre o osso trabecular. Conseqüentemente, pode-se afirmar que causa um aumento da DMO de 9,7% na coluna lombar e de 2,8% no colo femoral. Além disso, reduz o risco de fracturas vertebrais e extra-vertebrais.

Pode ser usada em conjunto com o raloxifeno ou com a terapêutica hormonal, no entanto nunca se deve usar concomitantemente com os bifosfonatos pois estes reduzem os efeitos da teriparitida.

Este fármaco causa, frequentemente, hipotensão ortostática, pelo que devemos aconselhar sempre os doentes a sentarem-se ou deitarem-se após tomarem o medicamento.

Alguns estudos em animais vieram a demonstrar que doses altas de teriparitida podiam estar associadas com o aumento da incidência de osteossarcoma, no entanto ainda não foram

feitos estudos conclusivos quanto à acção nos humanos. Independentemente disso, aconselha-se o seu uso até 2 anos, pois a segurança e eficácia do medicamento ainda não foi determinada para períodos de tempo superiores.<sup>23</sup>

### **8.6 Denosumab**

Consiste num anticorpo monoclonal humanizado, específico para se ligar aos receptores RANK, inibindo a activação dos osteoclastos e a sua actividade.<sup>23</sup>

Foi efectuado um estudo, que envolveu 7868 mulheres pós-menopáusicas, com idades compreendidas entre os 60 e os 90 anos, com osteoporose. Dividiram-se em dois grupos, um que tomava o fármaco e outro a quem foi administrado placebo. Depois de três anos, concluiu-se que o grupo a tomar denosumab tinha um aumento da DMO de cerca de 9,2% e diminuía os riscos de fracturas vertebrais e extra-vertebrais. Adicionalmente, os marcadores bioquímicos de turnover ósseo também estavam diminuídos.<sup>10</sup>

O denosumab é bem tolerado pelos doentes, sem evidências de hipocalcémia sintomática, osteonecrose ou fibrilação atrial. Os efeitos secundários mais comuns consistem em eczema, celulite cutânea e flatulência.<sup>32</sup>

Estudo de longa duração para avaliar a segurança e eficácia ainda não foram efectuados pelo que ainda se encontra alguma controvérsia para o uso do fármaco.

Foi aconselhado pela FDA a sua utilização apenas em casos de pacientes que falharam ou que foram intolerantes às outras classes farmacológicas existentes. Pode ser utilizado em casos específicos, como homens osteoporóticos que estejam a fazer tratamento de privação androgénica, mulheres osteoporóticas a fazer tratamento para o cancro da mama, doentes com metástases ósseas ou pacientes a fazerem tratamento para o mieloma múltiplo.

São administrados 60 mg por via subcutânea, de 6 em 6 meses.<sup>32</sup>

### **8.7 Outros agentes**

A administração de testosterona em doses de reposição é a base do tratamento na osteoporose masculina por hipogonadismo, onde se revela capaz de induzir aumentos marcados da massa óssea. O seu efeito sobre a DMO foi também demonstrado em homens osteoporóticos sem hipogonadismo. Exige vigilância dos riscos de hiperplasia e neoplasia prostática e dislipidemia.

A tibolona é um derivado sintético da nandrolona, com propriedades progestativas e ligeiramente androgénicas. Tem efeito benéfico em vários sintomas da menopausa e não causa proliferação endometrial ou hemorragia de privação. Aumenta a DMO, mas os seus efeitos sobre a incidência de fracturas ainda não foram descritos e o seu impacto a nível cardiovascular ainda não está avaliado.

## **9. Monitorização do tratamento**

A monitorização contínua do doente deve ser efectuada para prevenir as fracturas patológicas e para inferir como o paciente está a responder ao tratamento.

O estudo deve incluir a avaliação do peso e da altura em cada consulta, exames laboratoriais, tal como hemograma e bioquímica, inferir sobre efeitos secundários dos fármacos e apreciar o abandono dos factores de risco modificáveis como o tabaco, álcool, sedentarismo.

Em casos de dor vertebral aguda ou perda de mais de 1 cm de altura deve ser pedida a radiografia da coluna lombar e dorsal em perfil e comparar com os exames anteriores para excluir fractura patológica.

Após 2 anos de tratamento é aconselhável repetir a densitometria óssea para avaliar o aumento da DMO em resposta à terapêutica que foi implementada.

## 10. Conclusão

A osteoporose consiste numa doença prevenível e não numa consequência inevitável do envelhecimento.

A perda de massa óssea é assintomática e tem consequências bastante adversas, como as fracturas patológicas. Estão relacionadas com alta morbimortalidade e elevados custos económicos, tanto sociais como pessoais. Os locais onde essas fracturas ocorrem são, predominantemente, a coluna vertebral, a anca, o antebraço e o fémur proximal.

Deste modo, torna-se essencial criar e seguir modelos de rastreio e diagnóstico das situações de perda de massa óssea, assim como adoptar medidas de prevenção da mesma e, em casos em que a osteoporose já esteja instalada, é necessário recorrer a todo o arsenal terapêutico de modo a poder escolher a(s) classe(s) farmacológica(s) indicadas para o caso em questão.

O diagnóstico da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e homens idosos pode ser feita de modo definitivo, ao comparar a DMO medida através do DEXA em sítios de importância biológica, como a anca, coluna vertebral e o antebraço, com a média do pico de massa óssea em jovens adultos. A osteoporose é definida como o Score-T inferior a 2,5.

No entanto, é preciso não esquecer que a densitometria óssea por DEXA é um teste relativamente caro e que não está disponível universalmente, o que pode ser prejudicial no estudo, rastreio e diagnóstico da população. Sendo assim, surgiram vários modelos de avaliação do risco de sofrer de osteoporose, para tornar mais fácil e dirigido o estudo e a realização da osteoporose.

Um conjunto importante de factores de risco foi associado à osteoporose e à probabilidade de vir a sofrer de fracturas osteoporóticas. Existem riscos não modificáveis



como o sexo feminino, história familiar de osteoporose ou fractura da anca, idade avançada, etnia branca ou asiática e história pessoal de qualquer fractura óssea enquanto adulto. Porém, existem também factores de risco modificáveis como o baixo peso, hábitos tabágicos e etílicos, perturbações alimentares, baixa ingestão de alimentos ricos em cálcio e vitamina D, sedentarismo e imobilidade.

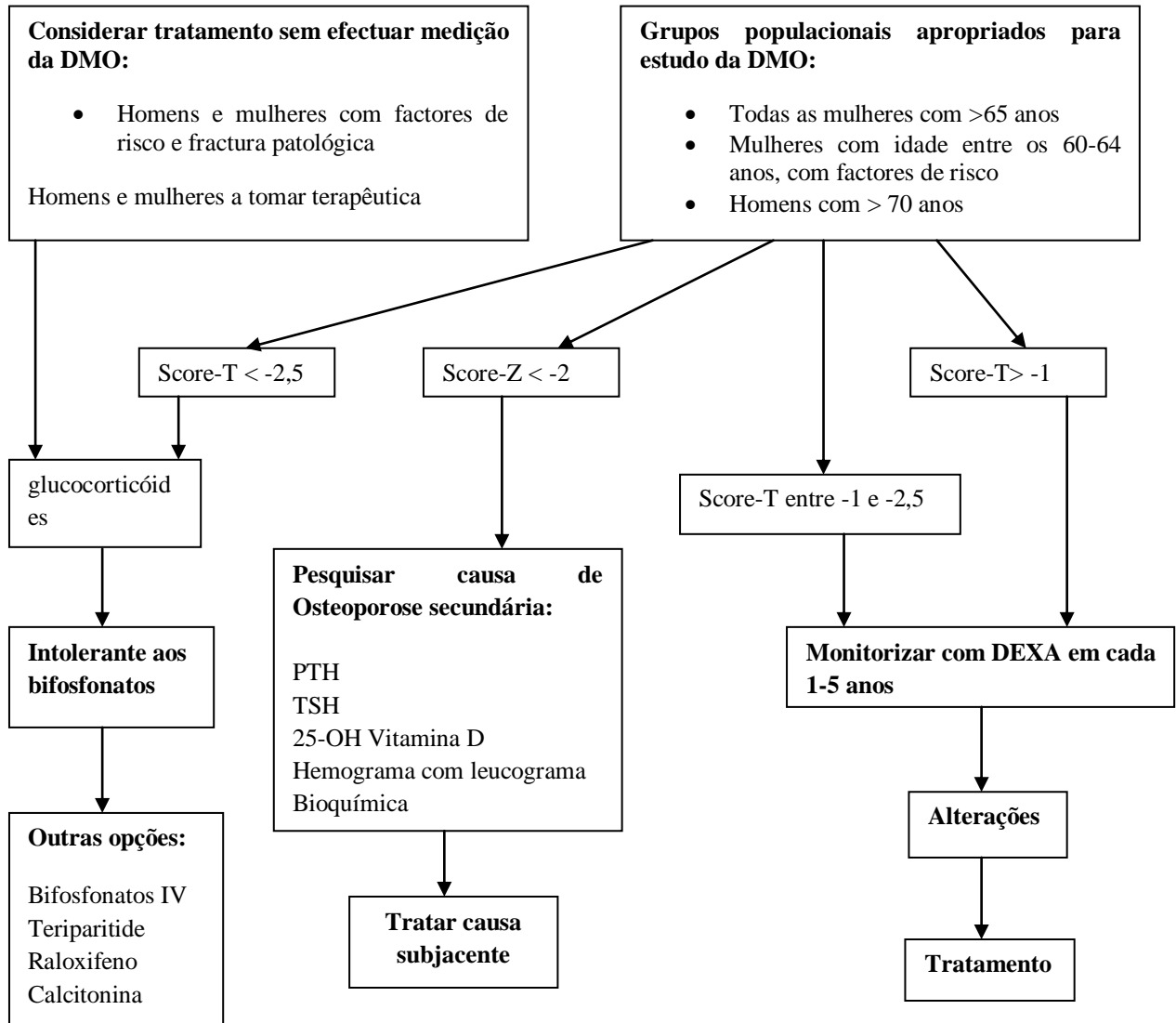
A prevenção da osteoporose vai ser efectuada, principalmente, a nível da modificação dos factores de risco modificáveis e através de medidas dirigidas à maximização do pico de massa óssea e minimização da perda da mesma, que ocorre, inevitavelmente, com a idade e com o declínio dos níveis das hormonas sexuais.

Todos os pacientes devem receber terapia não farmacológica de modo a preservar a DMO, a microarquitetura óssea e a força. É aconselhada uma ingestão de cálcio e vitamina D adequada, actividade física e evitar hábitos tabágicos e etílicos. Podem ser dados suplementos de cálcio a indivíduos cujo aporte da dieta seja insuficiente, o mesmo se passando com a vitamina D. O aporte diário aconselhado das duas substâncias é de 1200mg/dia e 400U/dia, respectivamente.

Factores de risco adicionais para a perda da massa óssea devem ser identificados e tratados. Como a terapia farmacológica tem elevados custos e alguns riscos associados, a sua prescrição para a prevenção da osteoporose só está aconselhada quando a idade do paciente é avançada, se já existiram fracturas prévias, historia familiar de fracturas da anca, uso de glucocorticóides, excesso da ingestão de álcool ou artrite reumatóide. A classe farmacológica mais utilizada são os bifosfonatos, porém também se pode utilizar o raloxifeno.

Quando a osteoporose já está instalada, a única opção viável consiste em efectuar o seu tratamento com fármacos. As várias classes farmacológicas que existem actuam em várias partes do processo de remodelação óssea, obtendo resultados semelhantes, mas com eficácia e efeitos secundários diferentes. O algoritmo seguinte mostra, de forma simples e prática,

algumas das atitudes que deveremos ter em conta quando estamos na presença de pacientes com osteoporose já instalada ou com factores de risco que justifiquem o seu estudo e tratamento.



**Figura1: Algoritmo do tratamento da Osteoporose.**

Adaptado de: O'Connell M. Prescription Drug Therapies for Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy. 12:6 (2006) 11-25

## 11. Referências

1. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Waltham: Medline; 2012. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=12612917>
2. Biennial [corrected] IV zoledronic acid (Reclast) for prevention of osteoporosis. *Med Lett Drugs Ther* 2009; 51:49.
3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hugues B, Willet WC (2004). Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*; 291: 1999-2006
4. Bone HG, Hoskin D, Devogelaer JP (2004). Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 350: 1189-1199
5. Bonnick S (2006). Osteoporosis in Men and Women. *Clinical Cornerstone*. 8:1, 28-39
6. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P e Lips P (2006). Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. *Journal of internal medicine*. 259: 539-552
7. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. Waltham: PubMed; 1994. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=8275930>
8. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F (1992). Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*; 327: 1637-1642
9. Clemmons DR. Physiology of insulin-like growth factor I. Waltham: Uptodate; Março 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/physiology-of-insulin-like-growth-factor-i?source=search\\_result&search=Physiology+of+insulin-like+growth+factor+I&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/physiology-of-insulin-like-growth-factor-i?source=search_result&search=Physiology+of+insulin-like+growth+factor+I&selectedTitle=1~150)
10. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*; 361:756.
11. Downs RW Jr, Bell NH, Ettinger MP, et al (2000). Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*; 85:1783.
12. Drezner MK. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. Waltham: Uptodate; Outubro 2009. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/normal-skeletal-development-and-regulation-of-bone-formation-and-resorption?source=search\\_result&search=normal+skeletal&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/normal-skeletal-development-and-regulation-of-bone-formation-and-resorption?source=search_result&search=normal+skeletal&selectedTitle=1~150)
13. Finkelstein JS. Treatment of osteoporosis in men. Waltham: Uptodate; Setembro 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-osteoporosis-in-men?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-osteoporosis-in-men?source=see_link)
14. Holick M (2007). Optimal Vitamin D Status for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Drugs Aging* 2007. 24:12; 1017-1029
15. Iacono M (2007). Osteoporosis: A National Public Health Priority. *Journal of Perianesthesia Nursing*. 22:3; 175-183
16. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW (1992). Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med*; 327:82.

17. Katkin JP. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. Waltham: Uptodate; 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=see\\_link&anchor=H14#H14](http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=see_link&anchor=H14#H14)
18. Lewiecki EM. Osteoporotic fracture risk assessment. Waltham: Uptodate; Setembro de 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-fracture-risk-assessment?source=search\\_result&search=frax&selectedTitle=1~13](http://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-fracture-risk-assessment?source=search_result&search=frax&selectedTitle=1~13)
19. Lewiecki EM. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. Waltham: Uptodate; Setembro de 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-dual-energy-x-ray-absorptiometry?source=search\\_result&search=dexa&selectedTitle=1~101](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-dual-energy-x-ray-absorptiometry?source=search_result&search=dexa&selectedTitle=1~101)
20. Lewiecki EM. Prevention of osteoporosis. Waltham: Uptodate; 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-osteoporosis?source=search\\_result&search=prevention+osteoporosis&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-osteoporosis?source=search_result&search=prevention+osteoporosis&selectedTitle=1~150)
21. Mehler P. Anorexia nervosa in adults and adolescents: Medical complications and their management. Waltham: UpToDate; Janeiro 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/anorexia-nervosa-in-adults-and-adolescents-medical-complications-and-their-management?source=see\\_link&anchor=H27332237#H27332237](http://www.uptodate.com/contents/anorexia-nervosa-in-adults-and-adolescents-medical-complications-and-their-management?source=see_link&anchor=H27332237#H27332237)
22. Moschonis G, Katsaroli I, Lyritis G, Manios Y (2010). The effects of a 30-month dietary intervention on bone mineral density: the postmenopausal healthy study. *British Journal of nutrition*. 104; 100-107
23. O'Connell M (2006). Prescription Drug Therapies for Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*. 12:6; 11-25
24. Reginster JY, Meurmans L, Deroisy R, et al (1994). A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest*; 24:565.
25. Rico H, Revilla M, Hernández ER, et al (1995). Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. *Calcif Tissue Int*; 56:181.
26. Rittweger J (2006). Can exercise prevent osteoporosis?. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 6:2; 162-166
27. Rizer M (2006). Osteoporosis. Primary care: clinics in office practice. 33; 943-951
28. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL (2005). Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res*; 20: 141-151
29. Rosen HD, Drezner MK. Postmenopausal hormone therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. Waltham: Uptodate; Abril 2008. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/postmenopausal-hormone-therapy-in-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis?source=search\\_result&search=postmenopausal+hormone&selectedTitle=6~150](http://www.uptodate.com/contents/postmenopausal-hormone-therapy-in-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis?source=search_result&search=postmenopausal+hormone&selectedTitle=6~150)
30. Rosen HD. Calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis. Waltham: Uptodate; Outubro 2006. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/calcitonin-in-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis?source=search\\_result&search=calcitonin&selectedTitle=1~107](http://www.uptodate.com/contents/calcitonin-in-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis?source=search_result&search=calcitonin&selectedTitle=1~107)
31. Rosen HN. Bone physiology and biochemical markers of bone turnover. Waltham: Uptodate; Julho 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/bone-physiology-and-biochemical-markers-of-bone-turnover?source=search\\_result&search=bone+turnover+markers&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/bone-physiology-and-biochemical-markers-of-bone-turnover?source=search_result&search=bone+turnover+markers&selectedTitle=1~150)
32. Rosen HN. Denosumab for osteoporosis. Waltham: Uptodate; Setembro de 2001. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/denosumab-for-osteoporosis?source=search\\_result&search=denosumab&selectedTitle=1~22](http://www.uptodate.com/contents/denosumab-for-osteoporosis?source=search_result&search=denosumab&selectedTitle=1~22)

33. Rosen HN. Pathogenesis, clinical features, and evaluation of glucocorticoid-induced osteoporosis. Waltham: Uptodate; Junho de 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-evaluation-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis?source=search\\_result&search=Pathogenesis%2C+clinical+features%2C+and+evaluation+of+glucocorticoid-induced+osteoporosis&selectedTitle=1~37](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-evaluation-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis?source=search_result&search=Pathogenesis%2C+clinical+features%2C+and+evaluation+of+glucocorticoid-induced+osteoporosis&selectedTitle=1~37)
34. Rosen HN. Patient information: Osteoporosis prevention and treatment. Waltham: Uptodate; 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/patient-information-osteoporosis-prevention-and-treatment?source=search\\_result&search=prevention+osteoporosis&selectedTitle=3~150](http://www.uptodate.com/contents/patient-information-osteoporosis-prevention-and-treatment?source=search_result&search=prevention+osteoporosis&selectedTitle=3~150)
35. Ross DS. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy. Waltham: Uptodate. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/bone-disease-with-hyperthyroidism-and-thyroid-hormone-therapy?source=search\\_result&search=Bone+disease+with+hyperthyroidism+and+thyroid+hormone+therapy&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/bone-disease-with-hyperthyroidism-and-thyroid-hormone-therapy?source=search_result&search=Bone+disease+with+hyperthyroidism+and+thyroid+hormone+therapy&selectedTitle=1~150)
36. Sampson HW (2002). Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Res Health*; 26:292.
37. Schuppan D, Dieterich W. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Waltham: Uptodate; 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?source=see\\_link&anchor=H21#H21](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?source=see_link&anchor=H21#H21)
38. Singer A (2006). Osteoporosis Diagnosis and Screening. *Management of Osteoporosis. Clinical Cornerstone*. 8:1; 9-18
39. Van Hozegand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. Waltham: Medline; 2006. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16782623>
40. Whiting SJ, Vatanparast H, Baxter-Jones A, et al (2004). Factors that affect bone mineral accrual in the adolescent growth spurt. *J Nutr*; 134:696S.
41. Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC, et al (1999). Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:4541.
42. [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf)
43. Manolagas SC. Pathogenesis of osteoporosis. Waltham: Uptodate; Setembro 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoporosis?source=search\\_result&search=Pathogenesis+of+osteoporosis&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoporosis?source=search_result&search=Pathogenesis+of+osteoporosis&selectedTitle=1~150)
44. Kleerekoper M. Screening for osteoporosis. Waltham: Uptodate; Junho 2011. Disponível em [http://www.uptodate.com/contents/screening-for-osteoporosis?source=search\\_result&search=Screening+for+osteoporosis&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/screening-for-osteoporosis?source=search_result&search=Screening+for+osteoporosis&selectedTitle=1~150)
45. Vanderschueren D, Boonen S, Dejaeger E, Venken K et al (2008). Osteoporosis and osteoporotic fracture occurrence and prevention in the elderly: a geriatric perspective. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 22:5; 765-785