

OSTEOPOROSE

É um distúrbio ósseo, metabólico, caracterizado por um declínio gradual, na massa óssea absoluta, com preservação do processo de mineralização. O declínio da densidade óssea conduz a um aumento na suscetibilidade a fraturas, que pode resultar de acidentes e movimentos, normais e insignificantes. As fraturas mais comuns ocorrem nos corpos vertebrais, fêmur proximal e parte distal do rádio. Essas e outras fraturas estão discutidas no Capítulo 8. Como um problema importante de saúde, a osteoporose afeta mais de 20 milhões de americanos. Os custos diretos e indiretos de osteoporose são superiores a 6,1 bilhões de dólares, anualmente, nos EUA.

Etiologia

Há dois tipos de osteoporose primária, o distúrbio presente na maioria dos indivíduos com doença óssea metabólica (ver TABELA 64.1). A osteoporose do Tipo I, ou osteoporose pós-menopausa, ocorre entre as idades de 51 e 75 anos, afetando seis vezes mais mulheres do que homens, e é largamente responsável pelo aumento de risco para fraturas osteoporóticas em mulheres. Como afeta principalmente os ossos trabeculares, o Tipo I é amplamente responsável por fraturas com esmagamento vertebral e fraturas de Colles.

Ao contrário, osteoporose do Tipo II é uma fase lenta, demorada, de perda óssea relacionada à idade. Ocorre principalmente entre indivíduos > 70 anos de idade, afetando duas vezes mais mulheres do que homem. É também conhecida como osteoporose senil ou involucional, e está associada com a perda óssea gradual relacionada à idade. Devido à diminuição na densidade óssea cortical e trabecular, a Tipo II resulta em fraturas vertebrais e femorais. Enquanto as alterações endocrinológicas pós-menopausa são as prováveis responsáveis pela osteoporose do Tipo I, acredita-se que alterações na síntese de vitamina D, associadas

TABELA 64.1 - OSTEOPOROSE

	Tipo I	Tipo II
Idade (anos)	51-75	70+
Proporção mulher:homem	6:1	2:1
Tipo de perda óssea	Primariamente trabecular	Trabecular e cortical
Taxa de perda óssea	Duração acelerada/curta	Duração não acelerada/longa
Locais de fratura	Vértebra (compressão) e rádio distal	Vértebra (múltiplas cunhas) e quadril
Valores laboratoriais		
Ca sérico	Normal	Normal
Fosfato sérico	Normal	Normal
Fosfatase alcalina	Normal (aumentada com fratura)	Normal (aumentada com fratura)

com a idade, conduzam à Tipo II. Em mulheres, pode haver presença simultânea da Tipo I e Tipo II, resultando num padrão bifásico de perda óssea.

A perda óssea acelerada também é causada por excesso de glicocorticóides, hipogonadismo masculino, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, malignidade, imobilização, insuficiência hepática, gastrectomia, artrite reumatóide, acromegalia, doença pulmonar crônica, insuficiência renal crônica e terapia com heparina. Coletivamente, essas causas secundárias correspondem a < 5% de todos os casos de osteoporose (ver TABELA 64.2). Entretanto, em mulheres jovens e em homens de todas as idades, com doença óssea metabólica, a porcentagem, devido a causas secundárias, é muito alta.

O excesso de glicocorticóides exógeno ou endógeno conduz à osteoporose prematura. Os corticosteróides inibem a função osteoblástica, estimulam a reabsorção óssea, aumentam a secreção de hormônio paratireóideo, inibem a absorção intestinal de cálcio e causam uma diminuição na resposta orgânica final à vitamina D.

Fatores de risco

Conforme apresentado na TABELA 64.3, os principais fatores de risco associados com osteoporose são idade, sexo feminino, raça oriental ou branca, menopausa precoce (antes dos 45 anos de idade), ou história familiar positiva, hábito corpóreo deficiente, baixa ingestão de cálcio por tempo prolongado e estilo de vida sedentário. Outros fatores de risco incluem nuliparidade, abuso de álcool, fumo, história de drogas ou

TABELA 64.2 - CAUSAS DE OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA

Endocrinopatias	
Hipercortisolismo	Hipogonadismo
Hipertireoidismo	Hiperprolactinemia
Hiperparatireoidismo	
Drogas	
Corticosteróides	Álcool
L-tiroxina	Antiácidos contendo alumínio
Barbitúricos	Tabaco
Fenitoína	
Isoniazida	

Adaptado a partir de informações contidas no *The New England Journal of Medicine*. B.

L. Riggs e L.J. Melton III: "Involucional osteoporosis," Vol. 306, pp. 446-450, 1986.

Com permissão do *The New England Journal of Medicine*.)

PTH = Hormônio paratireóideo.

TABELA 64.3 - FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE PRIMÁRIA

Idade
Sexo feminino
Amenorréia (menopausa prematura, ooforectomia, amenorréia secundária)
História familiar
Raça (branca ou oriental)
Baixa ingestão de cálcio durante a vida (incluindo intolerância à lactose)
Hábito corpóreo deficiente
Imobilização ou estilo de vida sedentário
Fumo
Alcoolismo

que predisponham ao aumento de perda óssea (por exemplo, uso de corticosteróides, tireotoxicose).

Sexo - As mulheres apresentam um baixo pico de massa óssea na maturidade esquelética, e uma fase muito acelerada de perda óssea, por vários anos, em seguida à menopausa. Em torno da sexta década, sua densidade óssea absoluta é significativamente menor que em homens.

Raça - A osteoporose é mais prevalente em brancos e orientais que em negros, provavelmente porque os negros apresentam um pico maior de massa óssea no período de maturidade esquelética e, possivelmente, devido a diferenças na nutrição, exercício e peso corpóreo. Acredita-se também que uma história familiar de fraturas osteoporóticas seja o principal fator de risco e investigações entre irmãos, sugerindo que há um componente genético importante para o alcance do pico de massa óssea e a subsequente perda óssea.

Peso corpóreo- O baixo peso corpóreo aumenta o risco para osteoporose, por mecanismos não identificados que, acredita-se, incluem a diminuição da disponibilidade de estrógeno biologicamente ativo em mulheres magras na pós-menopausa, e um baixo pico de massa óssea em mulheres jovens e magras. A obesidade pode ter função protetora, devido aos níveis de estrógeno em pessoas obesas de ambos os sexos e o aumento no seu carregamento de peso esquelético, podendo estimular a formação óssea.

Sintomas e sinais

A osteoporose é assintomática até que ocorram fraturas. O evento que precipita a fratura pode ser o simples ato de virar-se de lado no leito, embora a queda e virar-se para o lado sejam as causas mais comuns.

Em algumas circunstâncias, o indivíduo não se lembra de nenhum fator precipitante. Ao contrário, a osteomalacia freqüentemente causa dor e aumento difuso da sensibilidade óssea, mesmo na ausência de evidências radiográficas de fraturas.

Diagnóstico

Desde que não existam sinais e sintomas característicos ou anormalidades laboratoriais associadas com osteoporose primária, o diagnóstico requer a exclusão de outras causas de doença óssea metabólica; isto é, osteomalacia, malignidade e osteoporose devido a outras doenças de base. Usualmente, história e exame físico, e novas investigações laboratoriais, descartarão outras causas.

História e exame físico - O paciente com fraturas ou com evidência radiográfica de osteopenia deve ser inquirido sobre os sinais característicos de doença óssea metabólica (por exemplo, fraturas, perda de peso, dor óssea e fraqueza muscular), especialmente acerca de drogas e distúrbios associados com deficiência de vitamina D e osteomalacia (ver a seguir). Deve-se observar sinais e sintomas de abuso de álcool, malabsorção, hipercortisolismo, endocrinopatia, malignidade e outras doenças que sabidamente conduzem à osteoporose secundária (ver TABELA 64.2), particularmente em homens e mulheres na pré-menopausa.

Avaliação laboratorial - Uma história sugerindo doença óssea metabólica pode ser acompanhada com os testes laboratoriais apropriados. Se a história for negativa para causas de osteoporose secundária, poucos testes, usualmente, excluirão distúrbios de base: contagem diferencial de leucócitos, rotina da química do soro, testes de função tireóidea, eletroforese de proteína no soro e concentração sérica de 25-hidroxivitamina D. Se a osteomalacia não puder ser excluída com certeza com pode ser requerida biópsia óssea da crista íliaca, análise histo morfométrica, com tetraciclina dupla marcada, do osso descalcificado.

Em um paciente osteopênico, qualquer anormalidade da contagem sangüínea ou eletroforese de proteína aumenta a possibilidade de uma malignidade envolvendo medula óssea. Em osteoporose primária, uréia e níveis de creatinina são normais, amenos que esteja presente doença renal concomitante. Níveis séricos e urinários de cálcio, geralmente, estão dentro dos padrões normais, embora imobilidade, devido a fratura recente, possa aumentar a excreção urinária de cálcio. Um nível aumentado do cálcio sérico e urinário requer uma investigação imediata e completa das causas, que podem incluir malignidade e hiperparatireoidismo; níveis séricos baixos de fosfato e cálcio sugerem malabsorção ou osteomalacia.

Os valores do fosfato sérico e fosfatase alcalina também são normais, embora o último possa ser elevado na presença de uma fratura

recente. As concentrações séricas de vitamina D, 25-hidroxivitamina D e 1,25diidroxivitamina D são também normais em osteoporose primária, mas podem ser baixas, devido às alterações no metabolismo de vitamina D, relacionadas à idade. Entretanto, no idoso inválido, pacientes desnutridos e outros de risco para deficiência de vitamina D, podem ocorrer concomitantemente osteomalacia e osteoporose.

Achados radiológicos são insuficientes para diagnóstico diferencial de doença óssea metabólica. Radiolucência é indicativo de osteopenia em exames convencionais de raio X, mas não pode ser detectada confiavelmente até que, pelo menos, 30% do osso esteja perdido. Todavia, osteopenia esquelética incidental, no raio X de tórax, é o indício mais freqüente para a presença de osteoporose em mulheres assintomáticas pós-menopausa. Geralmente, a trabécula vertical da vértebra e as placas terminais vertebrais parecem mais proeminentes devido à perda da trabécula horizontal. Em doença mais avançada, essas placas terminais se tornam côncavas à medida que o disco intervertebral se torna abaulado (tipo "bacalhau seco"). Os nódulos de Schmorl são formados quando o núcleo pulposo se quebra na placa terminal enfraquecida, e se torna herniado no corpo vertebral osteopênico. Embora a biconcavidade e fraturas das placas terminais vertebrais sejam comuns em todas as doenças ósseas metabólicas, os nódulos Schmorl são mais comuns em osteoporose primária e raramente são observados em osteomalacia.

A compressão da vértebra resulta numa fratura em cunha se houver compressão anterior predominante, e numa fratura tipo, esmagamento se todo o corpo desfalecer. Essas fraturas de compressão, usualmente, ocorrem na vértebra torácica inferior e lombar superior, embora todas as vértebras possam estar afetadas em doença grave. Nos ossos longos, pode ser observado o afinamento cortical e a expansão do espaço medular. Ocasionalmente, pode ser sugerido outras causas de doença óssea metabólica, pelos achados do raios X, por exemplo, lesões líticas de mieloma múltiplo, artropatia de artrite reumatóide e pseudofraturas de osteomalacia.

Profilaxia

Com o sucesso da reposição de estrógeno para retardamento da perda óssea, e redução na incidência de fraturas osteoporóticas, é aconselhável a avaliação da paciente em perimenopausa para fatores de risco subseqüentes (ver TABELA 64.3). Embora não exista um único fator confiável para previsão de fraturas futuras, uma completa avaliação dos fatores de risco podem auxiliar a determinar a necessidade para uma terapia preventiva.

Densitometria óssea (TABELA 64.4) pode auxiliar a determinar a necessidade de reposição de estrógenos no paciente de risco para osteoporose mas que tenha contra-indicações relativas ou que seja relutante para assumir os riscos dessa terapia. É também útil em pacientes com deformidades vertebrais mínimas, ou evidências de osteopenia no exame de raio X, para diagnóstico de osteoporose. Devido aos problemas de precisão, medidas séricas devem ser utilizadas apenas para monitorar pacientes recebendo terapia que

TABELA 64.4-TECNICAS NAO INVASIVAS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA

técnica	SPA	DPA	TC quantitativa
Local	Rádio medial-distal	Vértebra lombar	Vértebra lombar
Relação cortical: trabecular	95:5-75:25	30:70*	5:95**
Exatidão	4%	5-7%	12-30%***
P	1-3%	2-5%	3-15%***
Radiação	5mrem	5-30mrem	200-300mrem
	Útil apenas se	Mais exato entre	Evitar áreas escleró
	anormal; pode	indivíduos jovens	ticas; mais exato em
	ser normal a	e de meia-idade;	idosos; erros de pre
	despeito de	falsa elevação	cisão
	osteoporose	quando doença ar-	alto na maioria dos
	espinhal avan-	ticular degenera-	dispositivos não cali
	çada; não me-	tiva ou presença	brados; radiação alta
	de os locais	de fraturas de	impede medidas
	mais vulnerá-	pressão; 8-10 es-	das freqüentes
	veis a fraturas	tudos são	
		rios, por 2-3 anos,	
		para determinação	
		de taxas exatas de	
		nerda óssea	

SPA = Absorciometria unifotônica; DPA = absorciometria bifotônica; TC = tomografia computadorizada; mrem= milirem.

DPA mede o corpo vertebral inteiro.

** TC quantitativo mede o centro do corpo vertebral. *** Varia de acordo com o centro e a metodologia.

possa causar grandes alterações na densidade óssea, por exemplo, terapia com glicocorticóides ou fluoreto.

A técnica mais amplamente difundida para densitometria óssea é absorciometria unifotônica (SPA) do rádio médio ou distal. Não se trata de um procedimento oneroso, expõe o paciente a pequenas radiações e é razoavelmente preciso, mas não reflete a densidade óssea na vértebra ou fêmur, os locais mais comuns e mais incapacitantes de fraturas osteoporóticas. É muito importante observar que um valor normal não exclui a presença significativa de fratura ou osteoporose concorrente. Entretanto, SPA não é recomendada como uma ferramenta para triagem na população geral. Além disso, como a perda óssea anual em muitos pacientes pode ser inferior à reprodutibilidade da técnica, pode ser difícil distinguir perda óssea real e variações normais a partir de medidas séricas. O custo de SPA também aumenta com as medidas seriadas.

Absorciometria bifotônica (DPA) sobrepuja algumas das limitações da SPA por medida direta da densidade óssea femoral e vertebral. É mais dispendioso que SPA e não se encontra facilmente

disponível, também, resulta em alguma intersecção entre os valores de densidade óssea, entre indivíduos com fraturas vertebrais, e os padrões normais. Medidas séricas para avaliar a perda óssea vertebral requer 6 a 7 estudos durante 2 a 3 anos, para resolução de problemas técnicos de reprodutibilidade, o que aumenta muito o custo.

Tomografia computadorizada (TC) pode fornecer medidas relativamente precisas de densidade óssea trabecular, mas requer uma exposição, maior à radiação que outras técnicas, e é mais oneroso. Atualmente, DPA ou TC podem auxiliar na decisão quanto à prescrição de estrógeno, mas a técnica não é útil no diagnóstico diferencial de doença óssea metabólicas' ainda não está definido quanto ao manejo de osteoporose.

Tratamento

Agentes eficientes na prevenção de osteoporose também são úteis no tratamento da doença primária já estabelecida.

Exercício - Um regime de exercícios de esforço como caminhar por 45 a 60min, 3 a 5 vezes por semana, é seguro e razoável. Outras formas de exercícios devem ser determinadas individualmente.

Cálcio - A ingestão média diária de cálcio nas mulheres americanas é de aproximadamente 400mg/dia, < 50% da dose diária recomendada. É recomendado suplementação para manter o equilíbrio de cálcio e prevenir a perda óssea. A ingestão adequada de cálcio desde a infância até a terceira década é particularmente importante; pode ser requerido suplementação para aqueles que evitam produtos lácteos. Entretanto, não está demonstra" do que, *em mulheres na pós-menopausa*, a ação de cálcio, diminuindo a taxa de perda óssea cortical, afete a taxa de perda óssea trabecular ou que reduza a ocorrência de fraturas.

A despeito dos benefícios incertos da suplementação de cálcio, após alcançada a maturidade esquelética, é recomendada a administração de 1.000mg/dia de cálcio elementar para mulheres na pré-menopausa e 1.500mg/dia para aquelas na pós-menopausa, exceto para pacientes com história de cálculo renal ou hipercalemiúria. Três copos de leite por dia fornecem, aproximadamente, 900mg de cálcio elementar, mas os comprimidos podem ser mais fáceis de ingerir e são recomendados para pessoas mais idosas, muitas das quais sofrendo de vários graus de intensa intolerância á lactose.

Carbonato de cálcio é a suplementação de cálcio mais facilmente disponível, e apresenta 40% em peso de cálcio elementar. Entretanto, pode causar constipação, hiperacidez por efeito rebote e intumescimento abdominal, outros efeitos gastrintestinais. Citrato de cálcio, 22% em peso de cálcio; é melhor absorvido, particularmente entre pessoas mais idosas com acioridria, e apresenta menores efeitos adversos gastrintestinais. Os níveis séricos e urinários de cálcio devem ser monitorados antes e após o início da suplementação por cálcio, em pacientes com prejuízo renal, ou com história familiar ou pessoal de cálculo renal.

A vitamina D não tem sua eficiência definitivamente comprovada no tratamento de osteoporose, e doses farmacológicas de vitamina D apresentam risco de hipervitaminose D, associada com hipercalemiúria, hipercalemiúria, insuficiência renal aguda e aumento de reabsorção óssea. Entretanto, a dose diária de 4000U de vitamina D, encontrada na maioria dos multivitaminicos disponíveis no mercado, é seguro e adequado para a prevenção de deficiência de vitamina na maioria dos pacientes. Se houver suspeita de deficiência real e osteomalacia (devido à baixa exposição à luz solar, evitar produtos diários fortificados, gastrectomia, ressecção de intestino delgado, síndrome de mal absorção, doença hepática, insuficiência renal e anticonvulsivantes), devem ser avaliadas as concentrações séricas de 25-hidroxí e 1,25-diidroxivitamina D, em pacientes com doença renal. Deve se considerar o diagnóstico por histomorfometria e suplementação com as formulações apropriadas de vitamina D (ver Osteomalacia, a seguir, e TABELA 64.5).

Suplementação de estrógeno é a única terapia atualmente disponível que previne a perda óssea acelerada, associada com menopausa ou outras causas de insuficiência ovariana. Para alcançar o efeito máximo, é indicado

TABELA 64.5 - OSTEOMALACIA

Etiologia	Tratamento
Deficiência de vitamina D dietética	Vitamina D ₃ ou D ₂ 2.000-4.000U1 por dia x 2-3 meses, então, 200-4000U1 diariamente
Síndrome da malabsorção	Tratar a causa de base. 50.000U1 de vitamina D, 2 vezes por semana 1.000-3.000mg por dia de cálcio elementar
Doença hepática	50-100ug diariamente' de calcifediol e cálcio elementar, 1.000-3.000mg por dia
Hipofosfatemia	1.000-3.000mg de fosfato por dia, dividido em doses e 25.000-100.000U1 de vitamina D por dia, ou 0,25-1,0ug por dia de calcitriol
Acidose tubular renal	Tratar o distúrbio de base (alcalinização) e 50.000-100.000U1 de vitamina D, semanalmente' A vitamina D pode ser interrompida quando for alcançado a alcalinização
Insuficiência renal	0,5-1,0ug por dia de calcitriol ou 0,25-0,5mg por dia de diidrotaquisterol e 1.000-3.000mg por dia de cálcio elementar Ligantes de fosfato e uma dieta com baixos teores de fosfato
Anticonvulsivantes	Não é recomendado terapia de rotina; devem ser medidos os metabólitos de vitamina D sérica, após o paciente ter terapia anticonvulsivante por vários anos, e reposição se deficiente

Devem ser monitorados cuidadosamente urina e cálcio séricos para prevenir complicações de hipervitaminose D que inclui hipercalemiúria, hipercalemiúria e insuficiência renal

que se inicie a suplementação estrogênica dentro de 4 a 6 anos da menopausa. Após esse intervalo, perda óssea irreversível e importante já terá ocorrido. Ainda assim, algumas investigações sugerem que o estrogênio torna a perda óssea mais lenta e diminui a taxa de fraturas, mesmo quando administrado após o período pós-menopausa imediato. Após a interrupção do estrogênio, rápida perda óssea mais uma vez é iniciada. Contudo, teoricamente a terapia estrogênica deve ser continuada indefinidamente. Ver Capítulo 72 para detalhes da reposição de hormônios na pós-menopausa.

Calcitonina - Calcitonina de salmão recentemente foi aprovada para tratamento de osteoporose pós-menopausa. Embora investigações tenham demonstrado que a calcitonina aumenta o cálcio corpóreo total, não têm revelado que retarde ou reverta a perda da densidade óssea ou reduza a taxa de fraturas por osteoporose. A calcitonina deve ser administrada por via parenteral, e é dispendiosa. Entretanto, não pode ser rotineiramente prescrita.

Fluoreto - Embora ainda não aprovado para tratamento de osteoporose pelo FDA, sabe-se que o fluoreto estimula a atividade osteoblástica e aumenta a formação de ossos. Quando administrado sem suplementação de cálcio, o fluoreto causa osteomalacia e hiperparatireoidismo secundário. Estima-se que 40% dos pacientes recebendo fluoreto apresentem efeitos adversos, incluindo sinovite com dor no joelho e tornozelo, uma síndrome fascial e plantar dolorosa (provavelmente secundárias a microfraturas de extremidades inferiores devido à rápida reposição óssea), dispepsia, vômito recorrente, úlcera péptica e anemia ferropriva, resultante de perda sangüínea gastrointestinal. Devido à alta freqüência de seus efeitos colaterais, o fluoreto não é recomendado como um tratamento de escolha na osteoporose. As doses usuais recomendadas são de 40 a 60mg/dia, juntamente com 1.200mg de cálcio elementar.

Outras modalidades de tratamento - Não está comprovado que outras drogas como hormônio paratireóideo, fosfato oral ou difosfatos e andrógenos reduzam a taxa de fraturas osteoporóticas, embora existam investigações em andamento.

Tratamento de osteoporose masculina depende da identificação de uma causa secundária; por exemplo, em homens com hipogonadismo, deve-se fazer reposição de hormônios androgênicos, embora não se saiba se isso reverterá a perda óssea. Por outro lado, suplementação de cálcio, exercícios e multivitamínicos, e possivelmente calcitonina, conforme descrito anteriormente, podem ser recomendados.

Tratamento de osteoporose induzida por drogas - Todos os regimes crônicos de terapia com corticosteróides conduzirão à osteoporose. Todos os esforços devem ser dirigidos para o tratamento da doença de base, e redução ou interrupção dos esteróides o mais cedo possível. Exercícios, suplementação por cálcio, vitamina D e reposição estrogênica devem ser considerados.

Embora saiba-se que os anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína e fenobarbital) contribuam para a perda de densidade óssea, pela diminuição das concentrações séricas dos metabólitos de vitamina D, não é recomendado como rotina a suplementação dessa vitamina. Após vários anos de terapia por anticonvulsivantes, as concentrações séricas de vitamina D devem ser determinadas e a reposição prescrita, conforme o necessário para prevenção de osteomalacia.

