

Eliane Battani Dourador

Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

RESUMO

Esse artigo aborda a incidência e prevalência da osteoporose senil, assim como sua fisiopatologia. Discute as opções terapêuticas baseadas nos estudos clínicos mais recentes. (**Arq Bras Endocrinol Metab 1999; 43/6: 446-451**)

Unitermos: Osteoporose senil; Tratamento; Fisiopatologia; Incidência; Prevalência

ABSTRACT

This article reviews senile osteoporosis incidence, prevalence and physiopathology. Discuss therapeutic options based on recent clinical trials in this issue. (**Arq Bras Endocrinol Metab 1999; 43/6: 446-451**)

Keywords: Senile osteoporosis; Treatment; Physiopathology; Incidence; Prevalence

NAS TRÊS ÚLTIMAS DÉCADAS, A OSTEOPOROSE tornou-se alvo de atenção de várias especialidades médicas, graças a maior compreensão das doenças ósseo-metabólicas e particularmente ao desenvolvimento de métodos de medida da massa óssea.

Dois fatores contribuem para maior importância da osteoporose: a longevidade populacional, e os custos gerados pelas fraturas, principalmente de quadril.

Nos Estados Unidos, a prevalência da osteoporose entre mulheres brancas na faixa dos 50 anos é de 5 a 10%; aos 80 anos, 70% da população feminina é atingida (1). A incidência de fraturas ósseas em decorrência da osteoporose de quadril cresce em proporções geométricas e são as que impõem maior morbidade e mortalidade.

Após os 65 anos, a população feminina sofre as conseqüências do baixo pico de massa óssea associado à diminuição da densidade óssea que ocorre a partir dos 35 anos e à menopausa. Dessa forma, compreende-se o porquê da atenção dispensada a esse grupo. Além disso, essa população não foi atingida pela prevenção da osteoporose, e portanto é mais susceptível à ocorrência de fraturas.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose são inúmeros. Vários autores tentaram avaliar qual ou quais seriam os mais importantes. Em relação às fraturas de quadril, os fatores de risco de maior expressão estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Fatores de risco para fratura de quadril identificados em múltiplos estudos (1).

Densidade óssea Inferiores	Comprometimento da Mobilidade dos MMII diminuída
Peso corpóreo diminuído	Residentes de casas de repouso
Comprometimento visual	Comprometimento Cognitivo
Doença de Parkinson	Fármacos que diminuem a atenção

FISIOPATOLOGIA

A osteoporose é o resultado de baixo pico de massa óssea, acrescida da perda fisiológica que ocorre em todos os indivíduos a partir dos 35 anos àquelas oriundas da menopausa e andropausa.

Além desses eventos, outros fatores estão implicados na fisiopatologia da osteoporose senil, como pode ser observado na Figura 1.

PONTOS A CONSIDERAR NO TRATAMENTO DA OP SENIL

Até recentemente, a osteoporose na população idosa era considerada como manifestação da "idade". Nos últimos anos, tem sido estudada e alguns conceitos foram reformulados. Um deles é a compreensão dos mecanismos de perda óssea na senilidade. Acredita-se que a perda nesse período se deva ao aumento da reabsorção óssea (1).

Do ponto de vista diagnóstico, observa-se valorização da densidade óssea obtida através do exame densitométrico em detrimento das informações que nos dá o exame radiológico, principalmente da coluna torácica e lombar, especialmente no que diz respeito à presença de fraturas vertebrais nesses segmentos.

Esse conceito leva a algumas considerações na prevenção e tratamento da osteoporose.

Dessa forma, a prevenção está voltada para evitar quedas e fraturas, principalmente de quadril. E, a partir dos dados disponíveis, os fármacos empregados não diferem daqueles utilizados em grupos mais jovens de pacientes.

Assim, ao lado das estratégias propostas para a detecção precoce da doença bem como de sua prevenção, grandes centros tentam definir qual seria a

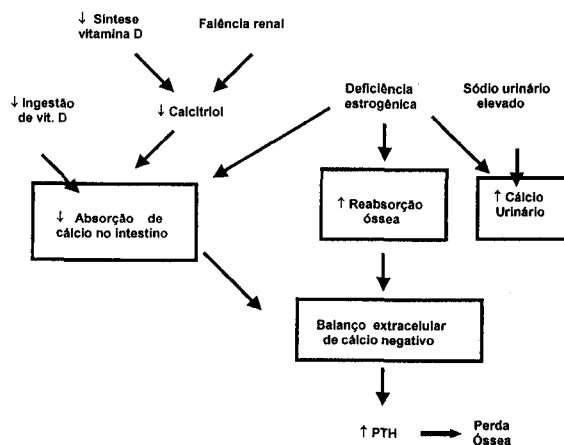


Figura 1. Fisiopatologia da Osteoporose (OP) Senil.

melhor terapêutica para evitar fraturas, o grande objetivo de intervenção na doença

PREVALÊNCIA DE FRATURAS X TRATAMENTO

Apesar da alta prevalência da osteoporose, sabe-se que a fratura é um evento de baixa prevalência. Nos Estados Unidos, a análise estatística revelou que ocorrem 1 a 2 fraturas/ano em 100 mulheres de 65 anos. Esse número sobe para 6 a 10 fraturas/ano em 100 mulheres com 75 anos (1).

A observação desses dados traz implicações metodológicas e clínicas, principalmente no que diz respeito à análise dos ensaios clínicos de tratamento e eficácia anti-fratura. Enfatiza principalmente os seguintes aspectos:

- O grande número de pacientes que devem ser tratados para prevenir uma fratura;
- Embora expostos aos efeitos colaterais de fármacos, a maioria dos pacientes não se beneficiará com o tratamento.

COMO ESCOLHER O MELHOR TRATAMENTO?

Os estudos que apresentam desenho adequado para identificar o efeito anti-fratura dos fármacos têm as seguintes características:

- Tamanho da amostra e seguimento adequados;
- Randomização entre os grupos tratados;
- Avaliação às cegas dos resultados de tratamento;
- Análise estatística por intenção de tratar;
- Evitar a análise de subgrupo ("post hoc analysis").

Dessa forma, discutiremos a seguir os fármacos e estratégias na prevenção e tratamento da osteoporose senil, com os trabalhos disponíveis na literatura que mais se aproximam dos conceitos aqui expostos.

ABORDAGEM PREVENTIVA

Vale a pena lembrar que a osteoporose, como forma de doença cujo aspecto principal é a desmineralização óssea, deve ser diagnóstico de exclusão. Isso significa que os pacientes precisam ser avaliados inicialmente para afastar outras doenças que possam estar mimetizando a síndrome osteoporótica. Sabe-se que a densitometria, como qualquer exame, não propicia diagnóstico de certeza e não exclui a doença. Pacientes com fraturas radiológicas apresentam exame densitométrico normal em 2 a 4% dos casos. Dessa forma, ao lidar com esses pacientes, devemos solicitar os exames adequados e desenvolver critérios para avaliá-los. Dependendo dos resultados obtidos com os exames subsidiários, as principais propostas terapêuticas estão resumidas na Tabela 2.

EXERCÍCIOS

A atividade física deve ser sempre estimulada e os benefícios dessa prática devem ser explicados aos pacientes. Todavia, é preciso entender que o paciente, na maioria das vezes, é sedentário. Por esse motivo, é aconselhável uma programação de exercícios, com graus progressivos de dificuldade. Nas consultas, checar os progressos e corrigir possíveis falhas. Estimular danças de salão, por exemplo, é uma variação interessante, com bons resultados entre os idosos. Sabe-se que a prática da atividade física tem como

Tabela 2. Abordagem preventiva e terapêutica nos pacientes com mais de 65 anos.

D.O. Normal + Exame radiológico Normal:	Avaliar Fatores de Risco – modificação de vícios Exercícios contra resistência – adaptar ao seu paciente! Avaliar ingestão de Cálcio – se necessário, suplementar; Avaliar necessidade de Vitamina D Controle com Calcifólio e Cálcio sérico 4/4meses; DO e RX a cada ano.
D.O. Normal + Fraturas no RX	Tratar como portador de OP
D.O. com Osteopenia + RX normal	Avaliar Fatores de Risco – modificação de vícios Exercícios contra resistência – adaptar ao seu paciente! Avaliar ingestão de Cálcio – se necessário, suplementar; Avaliar necessidade de Vitamina D Controle com Calcifólio e Cálcio sérico 4/4meses; DO e RX a cada ano.

Abreviaturas: D.O.: densitometria óssea; RX: exame radiológico coluna lombar e torácica, PA e perfil.

Nota: os critérios de normalidade e osteopenia são aqueles definidos pela OMS.

principais benefícios melhorar a performance muscular e o equilíbrio, agindo na prevenção de quedas.

CÁLCIO

A suplementação com compostos de cálcio é preconizada para praticamente todos os pacientes, pois a ingestão diária de cálcio, mesmo nos países desenvolvidos, varia de 400 a 500mg de cálcio elemento e essa quantidade é insuficiente para o organismo manter a homeostase do cálcio. Consequentemente, para manter os níveis plasmáticos adequados, o cálcio é retirado do estoque ósseo.

Assim, quando se prescreve suplementação diária de cálcio, a intenção é diminuir a reabsorção óssea e consequentemente, a perda de massa óssea.

Na Tabela 3, encontram-se as doses diárias recomendadas de cálcio, para os pacientes acima de 65 anos.

ANÁLOGOS DA VITAMINA D

Como já tivemos oportunidade de discutir, o déficit de vitamina D faz parte da fisiopatologia da osteoporose senil. Dessa forma, a prescrição de vitamina D é mandatória nesses pacientes. Contudo, o controle dos níveis séricos e urinários de cálcio é obrigatório a cada 3 a 4 meses, para monitorizar as doses de vitamina D e possíveis intoxicações.

Chapuy e col. (2), em 1992, realizaram ensaio clínico com pacientes cuja média de idade era de 84 anos, que foram submetidas à suplementação de 800 UI de vitamina D + 1,2g de cálcio elemento, e observando redução de 30% no índice de fraturas.

Calcitriol

O calcitriol (1,25 diidroxi vitamina D) é o composto ativo da vitamina D, que atua principalmente aumentando a absorção de cálcio no intestino. Quando foi proposto no tratamento da osteoporose, acreditava-se

Tabela 3. Recomendação Diária de Cálcio (NIH, 1994).

Pacientes	Doses Recomendadas
Mulheres pós-menopausa com TRH	1,0g cálcio elemento/dia
Mulheres pós-menopausa sem TRH e/ou com mais de 65 anos	1,5g cálcio elemento/dia
Homens com mais de 65 anos	1,5g de cálcio elemento/dia

NIH: National Institute of Health; TRH: Terapia de Reposição Hormonal.

que seria eficiente na diminuição de fraturas. Todavia, os ensaios clínicos têm mostrado resultados conflitantes, não demonstrando superioridade sobre os outros análogos.

Os compostos análogos da vitamina D, com nomes comerciais e doses utilizadas no tratamento da osteoporose estão dispostos na Tabela 4.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH)

Apesar da pouca aderência observada tanto pelas pacientes quanto pelos médicos, a terapia de reposição hormonal (TRH) é o tratamento anti-reabsortivo que tem mais tempo de estudo e observação (pelo menos 20 anos).

Sabe-se que a TRH diminui a intensidade da reabsorção óssea e a incidência de fraturas nas faixas etárias mais elevadas, e alguns estudos observacionais demonstraram diminuição do risco de fratura de 40 a 60%.

Estudo com 9.000 pacientes com mais de 65 anos (1) demonstrou que a TRH associou-se com diminuição do risco de fraturas de punho e não axiais; observam-se resultados similares tanto nas usuárias de estrogênios, como nas que utilizavam associação de estrogênios e progestagênios. O mesmo ocorreu em pacientes com mais de 75 anos, tabagistas e não tabagistas.

Observou-se que quando se introduz TRH até 5 anos após a menopausa, o risco relativo de fraturas é menor. Iniciar TRH após esse período também se mostrou válido, porém, o risco relativo de fratura foi maior.

Controvérsias

Não se sabe se a interrupção do tratamento faz com que o remanejamento ósseo retorne aos padrões iniciais.

Apesar da orientação da maioria dos autores de que somente o uso contínuo seria benéfico, a aderência ao tratamento no primeiro ano é de somente 20%.

CALCITONINA

A calcitonina é outro fármaco pertencente à categoria dos anti-reabsortivos. Apesar de ter sido muito utilizada, exis-

tem poucos trabalhos clínicos com mais de três anos de observação. Somente um estudo testou eficácia antifratu-
ra dessa droga, com resultado pouco significativo.

Overgaard e col. (3), em 1992, estudaram mulheres de 68 a 72 anos, a quem administrou doses de 50, 100 ou 200 UI de calcitonina/dia associadas a 500mg de cálcio. Completaram o estudo 162 pacientes. Os resultados demonstraram que o BMD da coluna aumentou 1% no grupo placebo e 3% no grupo que recebeu 200 UI de calcitonina. Em relação ao número de fraturas, 7 pacientes com placebo e 5 recebendo calcitonina apresentaram fraturas vertebrais.

Dessa forma, a calcitonina é prescrita quando os pacientes não podem utilizar outro fármaco do grupo dos anti-reabsortivos. É empregada principalmente quando ocorrem episódios de fratura vertebral aguda, devido às suas propriedades analgésicas. Nesses casos, a dose recomendada é de 100 a 200 UI /dia por 3 semanas, junto com repouso, analgésicos e calor local.

BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são drogas anti-reabsortivas, que atuam na superfície da matriz óssea, impedindo a ação dos osteoclastos. O alendronato, fármaco de terceira geração, vem apresentando bons resultados no emprego clínico. Foram realizados dois estudos com alendronato, multicêntricos, duplo-cegos, com grupo placebo, que forneceram evidências concretas da eficácia anti-fratura do alendronato. O primeiro, publicado em 1995 por Liberman e col. (4), envolveu 994 mulheres menopausadas de 45 a 80 anos, com osteoporose. O critério de osteoporose foi definido para toda paciente que apresentasse DMO na coluna vertebral $\geq -2,5$ SD abaixo da média de pré-menopausa. A presença de fratura não foi necessária para inclusão. Os grupos formados foram:

- Placebo por 3 anos;
- 5mg/dia de alendronato por 3 anos;
- 10 mg/dia de alendronato por 3 anos;
- 20 mg/dia por 2 anos e então 5mg/dia no terceiro ano.

Todas as pacientes receberam 500mg de cálcio elemento. A DMO aumentou em pacientes que receberam a medicação, independente da dose, e diminuiu no grupo placebo. Foi possível evidenciar que a dose de 10mg foi mais efetiva que a dosagem de 5mg. O grupo que recebeu 20mg por 2 anos e 5mg no último ano não mostrou superioridade sobre o grupo de 10mg. Fraturas vertebrais ocorreram em 6,2% do grupo placebo e 3,2% do grupo que recebeu alendronato. Fraturas não vertebrais ocorreram em 60 de 590 pacientes recebendo placebo e 73 de

Tabela 4. Análogos da Vitamina D disponíveis para Tratamento da Osteoporose.

Análogo da Vitamina D	Doses Recomendadas	Nome Comercial
Vitamina D ₂ ou D ₃	400 a 800UI /dia	Adtil [®] ; Aderogy [®]
Calcitriol	0,25 a 0,50 µg/dia	Rocaltrol [®]
Alfacalcidol	0,50mg/dia	Alfad [®]
Fórmulas magistrais	Dose desejada de Vitamina D ₂ ou D ₃	* pode ser formulado com Cálcio

1.012 recebendo alendronato. Após 3 anos, a incidência cumulativa (placebo X alendronato) foi de 12,6% e 9%, respectivamente, o que representou uma redução de 29% no risco de fratura comparado com o grupo placebo.

Outra publicação importante foi o estudo FIT (5) (*Fracture Intervention Trial*): 2.027 mulheres entre 55 e 81 anos (média 71) com 1 ou mais fraturas vertebrais prévias e DMO diminuído, foram randomizadas em 11 centros nos EUA para receber placebo (1.005) ou alendronato (1.022) 5mg/dia, por 2 anos e 10mg/dia, no terceiro ano. Cálcio e vitamina D foram suplementados se a dieta tivesse menos que 1g Cálcio/dia. Após 3 anos, a DMO aumentou significativamente na região da coluna quadril, respectivamente 6,2% e 4,7%, comparado ao placebo. A incidência de novas fraturas também mostrou diferenças entre os dois grupos: nas pacientes com 1 fratura, o grupo placebo aumentou 15% e o grupo com alendronato, 8%. Pacientes com 2 ou mais fraturas, 4,9% e 0,5%, respectivamente. A incidência de todas as fraturas não vertebrais entre os grupos tratado e placebo, foi de 14,7% e 11,9%, respectivamente. O tratamento com alendronato diminuiu o risco de fratura em 20%. Especificamente em relação às fraturas de quadril, 2,2% e 1,1% (redução no risco em torno de 50%).

Devido aos resultados obtidos, o alendronato é hoje é um dos compostos mais utilizados para o tratamento da osteoporose. As questões em relação a esse fármaco são as consequências a longo prazo, tanto clínicas como dentro do binômio formação-reabsorção; e se seria necessário pausa de administração, já que até o momento tem se advogado o uso contínuo.

FLUORETO DE SÓDIO

Único composto com propriedade de estimular osteoblastos, tanto em número quanto em capacidade de formação de matriz óssea. Os trabalhos experimentais e clínicos têm demonstrado que ocorre aumento na densidade mineral óssea (DMO) em até 10% ao ano, e aos níveis pré-menopausa em 4 anos.

Contudo, estudos publicados por RIGGS e col. (6), 1990, e Kleerekoper e col. (7) mostraram que esse aumento de DMO não reflete necessariamente aumento na força do tecido ósseo. Além disso, os índices de fratura entre pacientes tratados com fluoreto não são diferentes dos pacientes do grupo controle. Todavia, esses trabalhos têm sido criticados devido às altas doses de fluoreto administradas aos pacientes (em torno de 80mg/dia). Desde 1994, Pak e col. (8), vêm realizando ensaios clínicos utilizando monofluorofosfato de sódio e citrato de cálcio, com diminuição nos índices de fratura e aumento da DMO.

O estudo FAVOS (*Fluoride And Vertebral Osteoporosis Study*), que está em curso, mostrou resultados negativos com baixas dosagens de fluoreto.

Ainda são necessários estudos mais definitivos com relação às propriedades do fluoreto e como seria a melhor forma de utilizá-lo.

OSTEOPOROSE SENIL X RISCO RELATIVO DE FRATURA

Em 1993, Cummings e col. demonstraram que a diminuição de um desvio padrão em relação aos indivíduos de mesma idade e sexo (índice T) dobrava o risco relativo de fratura de quadril. Esse estudo e outros tornaram evidente a correlação entre a DMO, o desvio padrão e o risco de fratura. Esses dados possibilitaram a elaboração de critérios densitométricos para o diagnóstico de osteoporose.

Os critérios, construídos por grupo de especialistas do mundo todo em reunião realizada em 1994, visava a incrementar a abordagem preventiva; todavia, aumentou o número de pacientes portadores da doença em 30 a 40%.

É necessário salientar que a densitometria não avalia integridade trabecular. Se dois pacientes apresentarem o mesmo DMO, e um deles já tiver fratura, provavelmente este último tem chances muito maiores de apresentar fratura do que o primeiro. Além disso, o número de pacientes que requer tratamento para prevenir uma fratura depende da eficácia da droga e do índice de fraturas do grupo etário que está sendo estudado.

QUEM TRATAR?

Segundo critérios da OMS, pacientes com índice $T > -2,5$ DP são portadoras de osteoporose.

Esse critério se traduz na população feminina dos Estados Unidos da seguinte forma:

Aproximadamente, 30% das mulheres com mais de 50 anos têm osteoporose;

Dessas, 15% entre 50 e 59 anos;

22% entre 60 e 69 anos;

40% entre 70 e 79 anos.

Esses números compreendem um grupo expressivo de pacientes que são candidatas a tratamento. Todas essas pacientes devem ser tratadas? Por quanto tempo? Iniciando com que idade? Com qual fármaco?

Essas questões têm gerado muitas discussões nos países desenvolvidos, pois envolvem tanto benefícios quanto riscos para os pacientes.

Alguns autores sugerem que o grupo de alto risco para desenvolver fratura deva ser tratado da seguinte forma:

Idosos acima de 65 anos: estudos estatísticos mostraram que mulheres com menos de 60 anos apresentam de 1 a 2 fraturas / 1.000 pessoas/ano e aquelas com mais de 65 anos apresentam de 1 a 2 fraturas / 100 pessoas/ano. Assim, justifica-se o tratamento desse último grupo.

BMD baixo: os pacientes que têm BMD baixo (abaixo de 0,500g/cm²) apresentam 10 a 14 fraturas por 100 pessoas /ano.

Pacientes portadores de fraturas prévias: como comentado anteriormente, a presença de fratura implica em risco elevado de novo episódio, sendo, portanto, necessária a instituição de tratamento nesse indivíduo para diminuir esse risco.

REFERÊNCIAS

1. Seeman E. Osteoporosis: trials and tribulations. In: Advances in the epidemiology, prevention, and treatment of osteoporosis and fractures. **Am J Med** 1997;103:74S-89S.
2. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. Vitamin D₃ and Calcium to prevent hip fractures in elderly women. **N Engl J Med** 1992;327:1637-42.
3. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intra-nasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. **Br Med J** 1992;305:556-1.
4. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne H, Quan H, et al. Effects of three years treatment with oral alendronate on fractures incidence in women with postmenopausal osteoporosis. **N Engl J Med** 1995;333:1437-43.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. **Lancet** 1996;348:1535-41.
6. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM. Effect of fluoride treatment on fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. **N Engl J Med** 1990;322:802-9.
7. Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. **Osteoporos Int** 1991;1:155-61.
8. Pak CYC, Sakhaee K, Piziak V. Slow-release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis. **Ann Intern Med** 1994;120:625-32.

Endereço para correspondência:

Eliane Battani Dourador
Laboratório de Metabolismo Ósseo - Disciplina de Reumatologia da FMUSP
Av. Dr. Arnaldo 455 - 3º andar, Sala 3107
01246 903 São Paulo, SP.