



— **MINIATLAS** —

METABOLISMO ÓSSEO E SUA EVOLUÇÃO

Dr. Bernardo Stolnicki CRM: 386530 - RJ

Diretor científico do Comitê de Doenças Osteometabólicas da Sociedade Brasileira de Ortopedia;

Coordenador do Programa de Prevenção a Refraturas (PrevRefrat);

Responsável pelo Departamento de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Ortopedia do Hospital Federal de Ipanema (RJ)

Dra. Vera L. Szejnfeld CRM: 34977

Professora-doutora adjunta da disciplina de reumatologia da Unifesp/Escola Paulista de Medicina

Coordenadora do setor de doenças osteometabólicas da disciplina de reumatologia da Unifesp/Escola Paulista de Medicina

OSTEOPOROSE

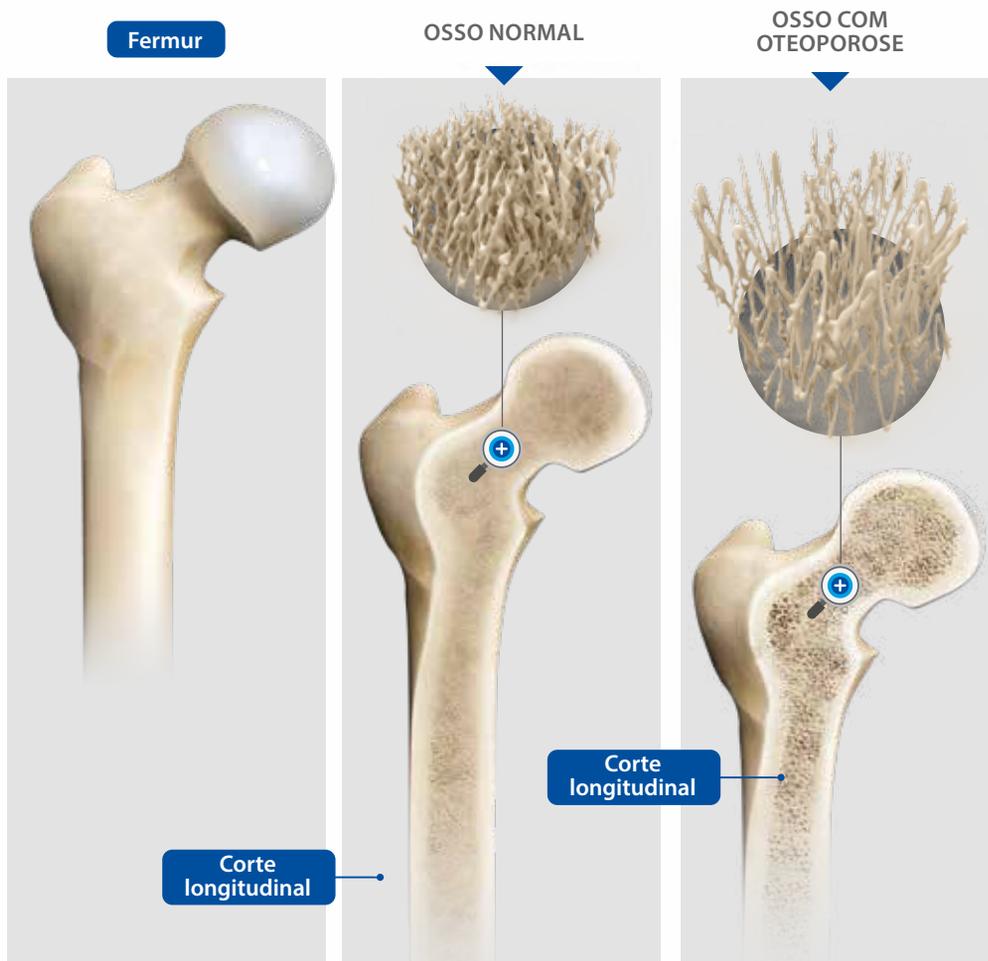
HISTÓRIA DA OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma doença tão antiga quanto a humanidade; existem registros de múmias egípcias de 4000 anos de idade com sinais de osteoporose. Contudo, faz 250 anos que John Hunter descobriu o processo de remodelamento óssea¹.

Em 1903, Jean Lobstein introduziu pela primeira vez o termo osteoporose. Em 1934, Preston Keys e Potter descobriram que os níveis de estrogênios podem afetar a densidade óssea. Em 1955, a osteoporose foi definida como uma doença em que há formação inadequada de osso e perda da matriz óssea¹.

Em 1960, Herbert Andre Fleisch descobriu o bisfosfonato; esta descoberta revolucionou o tratamento da osteoporose. Foram criados métodos diagnósticos, como a densitometria óssea, que são mais sensíveis para detecção da perda de densidade óssea¹.

A partir de 1991, a osteoporose foi definida como uma doença caracterizada por baixa massa óssea e perda da microestrutura do tecido ósseo, levando a uma maior fragilidade óssea e, consequente, aumento do risco de fraturas¹.



DRA. VERA

A osteoporose é a doença osteometabólica mais comum em idosos. Ela afeta aproximadamente 7% dos homens e 17% das mulheres, 70% dos quais com mais de 80 anos. Na Europa, nos Estados Unidos e no Japão, a osteoporose atinge aproximadamente 75 milhões de pessoas, e estima-se que provocará mais de 8 milhões de fraturas de quadril nos próximos cinquenta anos. No Brasil, calcula-se que a osteoporose acometa cerca de 10 milhões de pessoas, com uma prevalência que varia de 11% a 24%, dependendo dos sítios de fratura considerados.

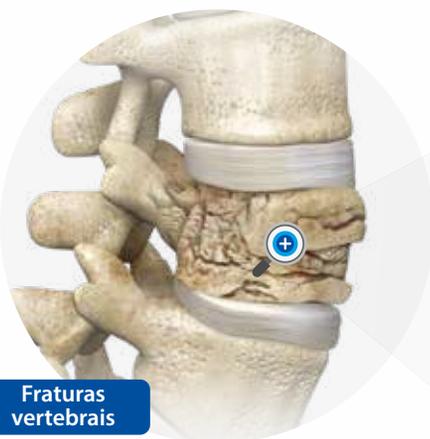
O mais temido desfecho da osteoporose são as fraturas. Elas incidem principalmente nas vértebras, no terço distal do antebraço, no úmero e no fêmur. As fraturas de quadril têm o pior prognóstico, resultando em óbito, após um ano, em 12% dos pacientes.

FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE

Os ossos estão constantemente em processo de renovação, que envolve a reabsorção de tecido ósseo antigo pelos osteoclastos e a formação de tecido ósseo novo pelos osteoblastos.

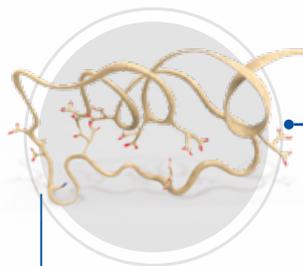
Idealmente, o indivíduo deve acumular a maior massa óssea possível para evitar a ocorrência de fraturas durante o envelhecimento, mantendo níveis adequados de cálcio. Assim, promove-se força óssea capaz de evitar fraturas ao mínimo trauma.

A vitamina K é um cofator necessário da glutamil carboxilase, a qual ativa uma via dependente de vitamina K no osso.

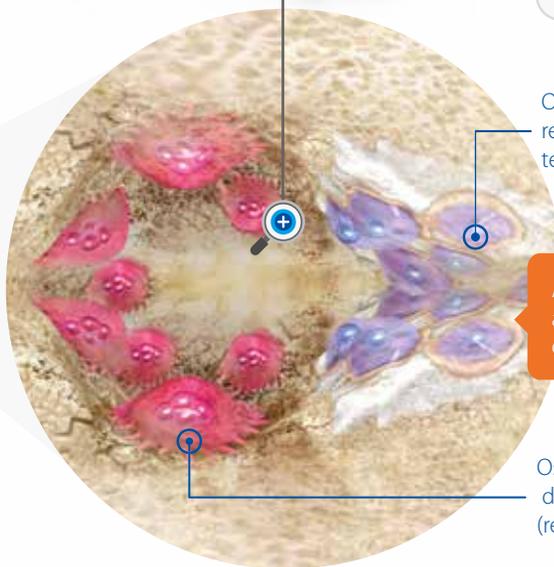
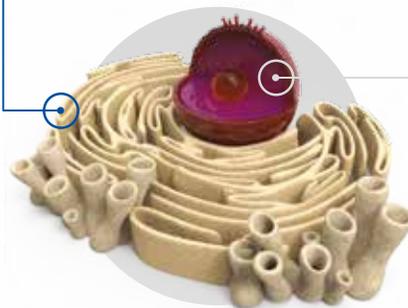


Fraturas vertebrais

▶ A glutamil carboxilase também atua sobre a proteína de matriz GLA (MGP), que está associada à prevenção da calcificação dos vasos sanguíneos, da cartilagem e de outros tecidos.



A glutamil carboxilase carboxila a osteocalcina, que, por sua vez, aumenta a ligação de cálcio e da hidroxiapatita ao osso.



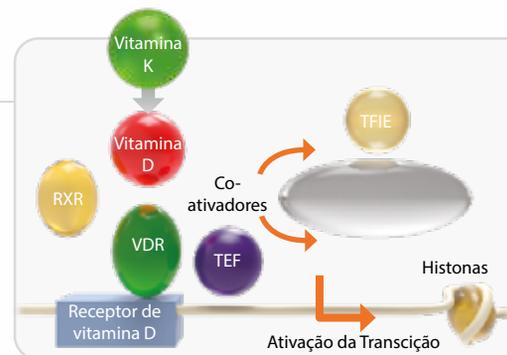
Os osteoblastos renovam o tecido ósseo.

A regeneração óssea se deve ao equilíbrio entre a ação dos osteoclastos e dos osteoblastos.

Os osteoclastos degradam o osso (reabsorção óssea)

▶ A vitamina D, em conjunto com a Vitamina K2, criam proteínas encarregadas de mobilizar o cálcio para os locais corretos, fortalecendo os ossos.

▶ A vitamina K é um fator de transcrição que mantém a formação óssea e suprime a reabsorção, por antagonizar a ação de citocinas induzidas pelo fator nuclear- $\kappa\beta$.(NK- $\kappa\beta$).



DR. BERNARDO

A fragilidade óssea e sua consequente predisposição a fraturas está diretamente relacionada à massa óssea do indivíduo. O ideal é que o indivíduo acumule a maior massa óssea possível ao atingir o envelhecimento, com estoque de cálcio adequado, promovendo uma resistência óssea capaz de evitar fraturas por trauma mínimo. Para que tal objetivo seja alcançado é necessário maximizar o pico de massa óssea (quantidade máxima de cálcio dentro do organismo, atingida aos 21 anos de idade) e evitar a perda de massa óssea excessiva após a menopausa. Além da predisposição genética e desenvolvimento hormonal, é sabido que uma boa ingestão de cálcio e proteínas, aliada à prática de exercícios físicos na infância e adolescência são fatores primordiais para se atingir um bom pico de massa óssea. Por isso, costuma-se dizer que a prevenção da osteoporose começa na infância.

MANTENDO A BOA SAÚDE ÓSSEA

As medidas mais importantes para manter uma boa saúde óssea estão relacionadas à dieta e atividades físicas.

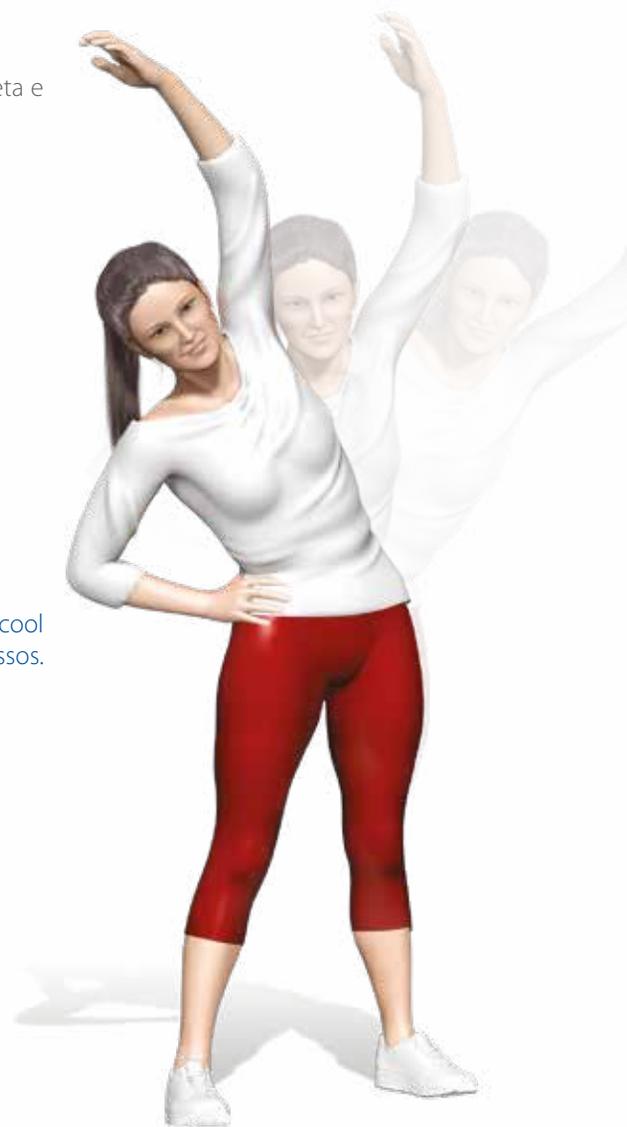


▶ A dieta deve ser equilibrada e rica em cálcio e vitamina D, componentes essenciais para os ossos.

▶ Parar de fumar e limitar a ingestão de álcool também têm efeitos benéficos sobre os ossos.



▶ Além disso, se houver o diagnóstico de osteoporose, o médico poderá considerar necessário iniciar tratamento farmacológico.



▶ O exercício físico controlado permite aumentar o conteúdo mineral ósseo, fortalecendo o esqueleto.

DRA. VERA

A nutrição desempenha papel fundamental na prevenção da osteoporose. Uma dieta rica em cálcio, frutas, vegetais, magnésio e vitamina K é indicada para a manutenção da saúde do tecido ósseo. Além da ingestão adequada de cálcio, aconselham-se exposição solar e alimentação rica em vitamina D, de tal modo que assegure o mínimo preconizado deste nutriente por dia (de 1.000 a 2.000 UI).

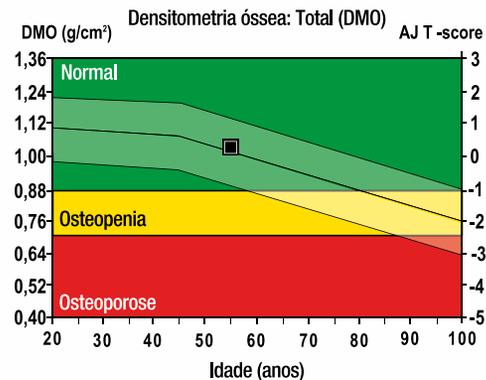
Exercícios realizados com a ação da gravidade são importantes. Caminhadas de quarenta a cinquenta minutos por dia, de quatro a cinco vezes por semana, figuram como o mínimo necessário para a manutenção da densidade óssea. Exercícios resistidos ou pilates são recomendados.

DIAGNÓSTICO^{3,4}

O diagnóstico da osteoporose se baseia na determinação da densidade mineral óssea (DMO), que é expressa em g/cm², índice T e índice Z, ou pela presença de uma fratura por fragilidade (idade < 75 anos). A densitometria por absorção de raios-X de energia dupla (DEXA) é um dos principais métodos para a medida da densidade mineral óssea, sendo a melhor ferramenta para estimar o risco de fraturas.

Escala T de DMO

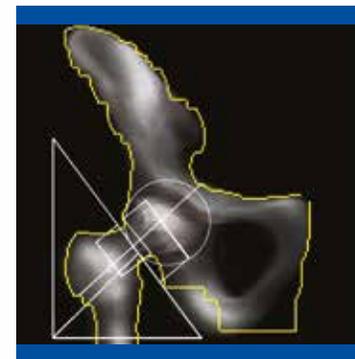
Normal	Valor ≥ -1 desvio padrão (DP)
Osteopenia	Valor entre -1 e $-2,49$ DP
Osteoporose	Valor $\leq -2,5$ DP
Osteoporose estabelecida	Valor $\leq -2,5$ DP associada a fratura por fragilidade óssea



A suplementação de cálcio e vitamina D permite diminuir em 24% a incidência de fratura de quadril⁴.

24%

Concentrações séricas	Valores normais em adultos
Cálcio	9 – 10.5 mg/dL
Vitamina D	30 -150 ng/ml
Vitamina K	0.13-1.19 ng/mL



Existem diferentes biomarcadores séricos e urinários para avaliar o metabolismo ósseo, identificar os pacientes com alto risco de fraturas e a resposta ao tratamento. Atualmente, os que se mostraram mais importantes são:

Biomarcadores de formação e reabsorção óssea

Formação óssea

Osteocalcina
Fosfatase alcalina óssea
Pró-peptídeo N-terminal do colágeno
Pró-peptídeo C-terminal do colágeno

Reabsorção óssea

Telo-peptídeo C-terminal do colágeno tipo I
Telo-peptídeo N-terminal do colágeno tipo I
Fosfatase ácida tartarato resistente 5b
Deoxipiridinolina

DR. BERNARDO

Um momento decisivo no metabolismo ósseo (remodelação óssea) é a menopausa. A deprivação estrogênica faz com que 1 a cada 4 mulheres tenha um excesso de reabsorção óssea que irá acarretar diminuição progressiva da massa óssea e conseqüente fragilidade esquelética. Uma anamnese detalhada e bem direcionada, associada ao arsenal diagnóstico complementar (densitometria óssea e análise laboratorial) nos permite identificar com precisão os pacientes em risco.

DRA. VERA

As fraturas vertebrais são assintomáticas em 70% dos casos e podem provocar, a longo prazo, alterações esqueléticas que reduzem o volume das cavidades torácica e abdominal, comprometendo as funções cardíaca, pulmonar, gástrica e vesical. Isso pode dificultar a respiração e causar hérnia de hiato e incontinência urinária. Os efeitos viscerais das fraturas vertebrais são responsáveis por maior perda de qualidade de vida do que as fraturas de quadril. O diagnóstico de fraturas vertebrais e sua prevenção devem ser uma constante preocupação.

TRATAMENTO

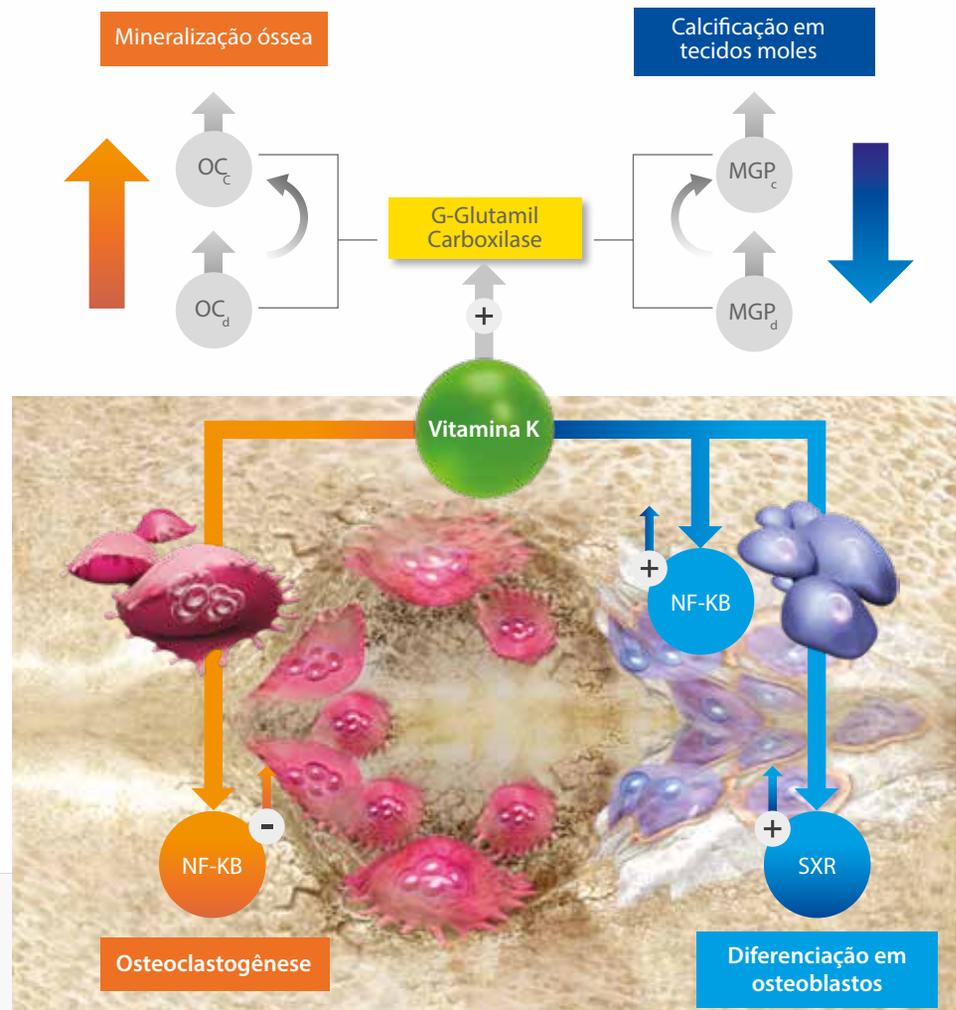
O tratamento se concentra na inibição da reabsorção óssea ou na estimulação da formação óssea. As opções farmacológicas aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration – EUA) são a administração de bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina e paratormônio. Outras alternativas são o ácido zoledrônico e anticorpos monoclonais anti-RANK (Denosumabe). A manutenção de uma dieta adequada contendo minerais essenciais para a boa saúde óssea, além da manutenção da atividade física regular são estratégias que se complementam para manter a resistência óssea².

- ▶ A suplementação de cálcio e vitamina D é essencial para a prevenção da osteoporose².
- ▶ O carbonato de cálcio apresenta melhor biodisponibilidade que outras formas de cálcio, como o citrato².
- ▶ Estudos clínicos demonstraram que os suplementos de cálcio e vitamina D diminuem a reabsorção óssea e que a associação de vitamina K permite potencializar este efeito².

O calcitotal é uma combinação de carbonato de cálcio 500 mg, vitamina D 100 UI e vitamina K 22,5 mcg.

OCc: Osteocalcina carboxilada
OCd: Osteocalcina descarboxilada
MGPC: Proteínas de matriz Gla carboxilada
MGPd: Proteínas de matriz Gla descarboxilada
SXR: Receptor de esteroides e xenobioticos

Concentrações séricas baixas de vitamina K estão associadas a maior risco de fraturas.



DR. BERNARDO

Além de responder pelo aumento da suscetibilidade a fraturas, a osteoporose interfere decisiva e negativamente em sua correção. Isso porque a má qualidade óssea é um fator de risco à fixação cirúrgica, especialmente nas fraturas de úmero, rádio e fêmur^{6,7}.

Implantes convencionais, criados para ser usados em pacientes com bom estoque ósseo, tendem a falhar quando utilizados em ossos de má qualidade. Por isso, foram desenvolvidos implantes específicos (placas e hastes intramedulares bloqueadas) que melhoram a interface osso-implante, com resultados superiores aos obtidos com os implantes convencionais^{8,9}.

DRA. VERA

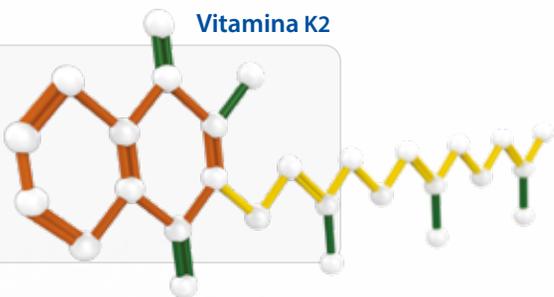
Nas estratégias para o tratamento da osteoporose, é importante assegurar a ingestão adequada de cálcio. Em idosos, independentemente do gênero, recomenda-se uma dose entre 1.000 e 1.200 mg por dia, ministrada preferencialmente pela dieta e, quando necessário, com suplementos alimentares.

As necessidades diárias de vitamina D nos idosos dificilmente são supridas somente pela alimentação ou pela exposição solar. Nessa faixa etária, recomenda-se suplementação com formulações que contenham quantidades suficientes de vitamina D3.

TECNOLOGIA DE CÁPSULA

No mercado existem diferentes meios farmacológicos utilizados na suplementação de cálcio, porém as cápsulas em gel possuem uma tecnologia diferenciada:

- 1** Oferece proteção aos agentes fotossensíveis, como a vitamina K2, que é rapidamente degradada pela luz¹⁰.



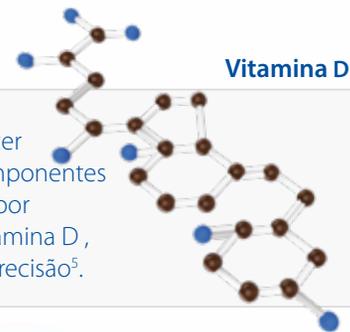
- 3** Os odores e sabores desagradáveis são evitados ao ingerir os componentes ativos encapsulados desta forma⁵.



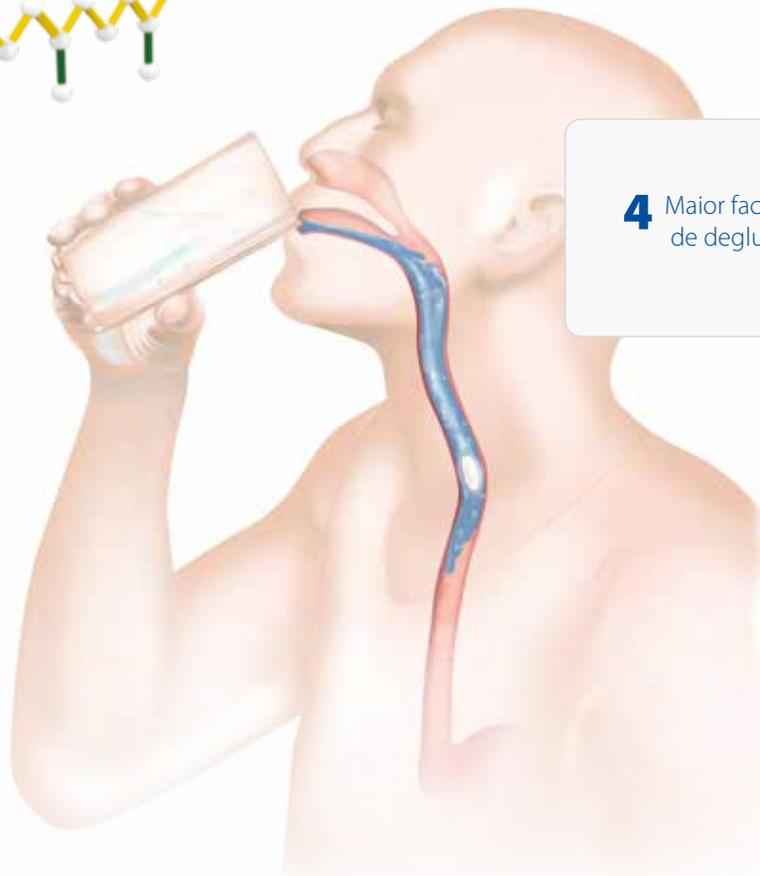
- 5** Maior absorção, já que o enchimento do excipiente inibe o catabolismo no trato gastrointestinal e auxilia no processo de melhor absorção dos ativos da formulação⁵.



- 2** Permite oferecer diferentes componentes ativos, como por exemplo a vitamina D, com grande precisão⁵.



- 4** Maior facilidade de deglutição⁵.



DRA. VERA

A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para retardar a perda óssea. Utilizados isoladamente, podem ter algum benefício na prevenção da perda de osso cortical e fornecem melhor resultado do que nenhum tratamento. Entretanto, seu efeito é limitado, por isso esses nutrientes devem ser associados, sempre que possível, a outros medicamentos.

Referências Bibliográficas: 1. Stride PJ, et al. The history of osteoporosis: why do Egyptian mummies have porotic bones? *J R Coll Physicians Edinb*. 2013;43(3):254-61. 2. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, Greto V, Buzzetti R, Napoli N, Pozzilli P, Manfredini S. Vitamin K₂ and osteoporosis: Myth or reality?. *Metabolism*. 2017 May;70:57-71. 3. Garnerio P. The Utility of Biomarkers in Osteoporosis Management. *Mol Diagn Ther*. 2017 Mar 7. 4. Guia de prática clínica: Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en el adulto. Mexico: Secretaría de salud; 2009. 5. Gullapalli RP. Soft gelatin capsules (softgels). *J Pharm Sci*. 2010 Oct;99(10):4107-48. 6. Goldhahn J et al. Influence of osteoporosis on fracture fixation – a systematic review. *Osteo Int* 2008;19:761-72. 7. Syed AA et al. Distal femur fractures: long-term outcome following stabilization with the LISS. *Injury* 2004;35:599-607. 8. Giannoudis PV et al. Principles of fixation of osteoporotic fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88:1272-8. 9. Korner J et al. A biomechanical evaluation of methods of distal humerus fixation using locking compression plates versus conventional reconstruction plates. *J Orthop Trauma* 2004;18:286-93. 10. Nishikawa M, et al. Stability of Vitamin K₂ Syrup after Dispensing. *Japanese Journal of Hospital Pharmacy*. Vol. 12 (1986) No. 3 P 257-260. ©Pharmaconsult, S.A. 2017 | Edição em Português feita pelo Grupo