



— **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

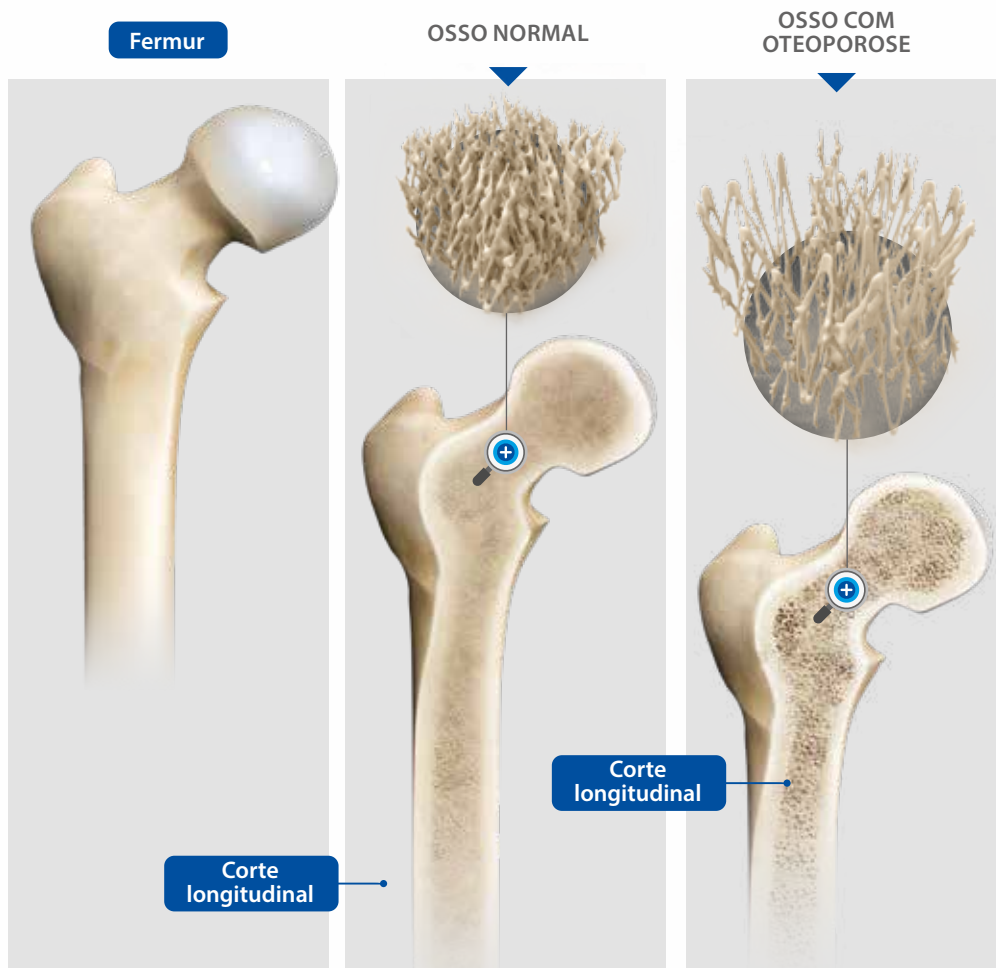
## HISTÓRIA DA OSTEOPOROSE

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 óssea<sup>1</sup>.

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 óssea<sup>1</sup>.

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 óssea<sup>1</sup>.

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 fraturas<sup>1</sup>.



### 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.

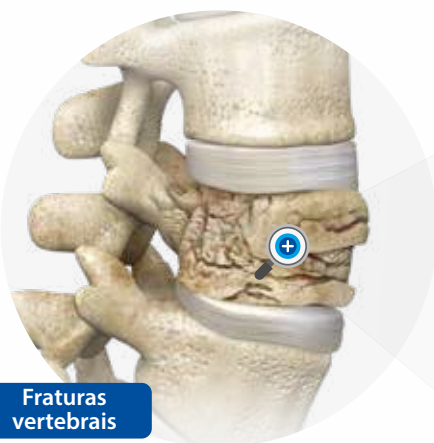
O mais temido desfecho da osteoporose são as fraturas. Elas incidem principalmente nas vértebras, no terço distal do antebraço, no úmero e no fêmur. As fraturas de quadril têm o pior prognóstico, resultando em óbito, após um ano, em 12% dos pacientes.

## FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE

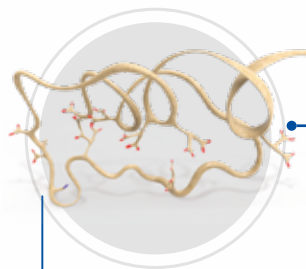
Os ossos estão constantemente em processo de renovação, que envolve a reabsorção de tecido ósseo antigo pelos osteoclastos e a formação de tecido ósseo novo pelos osteoblastos.

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.

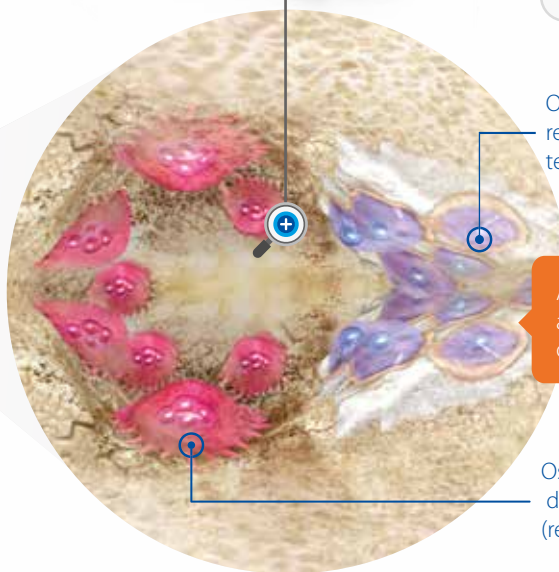
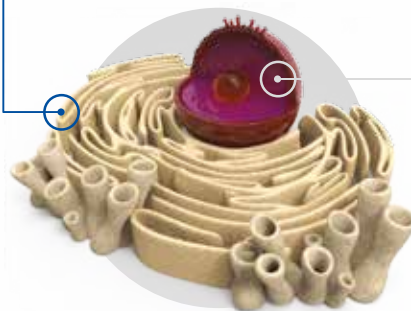
A vitamina K é um cofator necessário da glutamil carboxilase, a qual ativa uma via dependente de vitamina K no osso.



▶ 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.



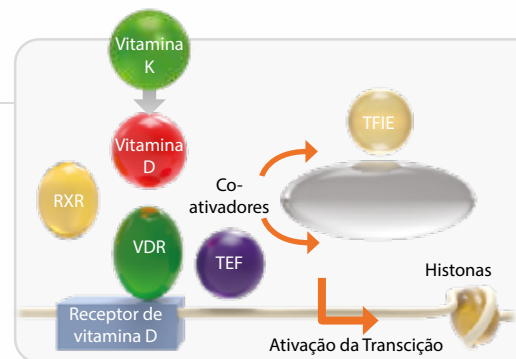
Os osteoblastos renovam o tecido ósseo.

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.

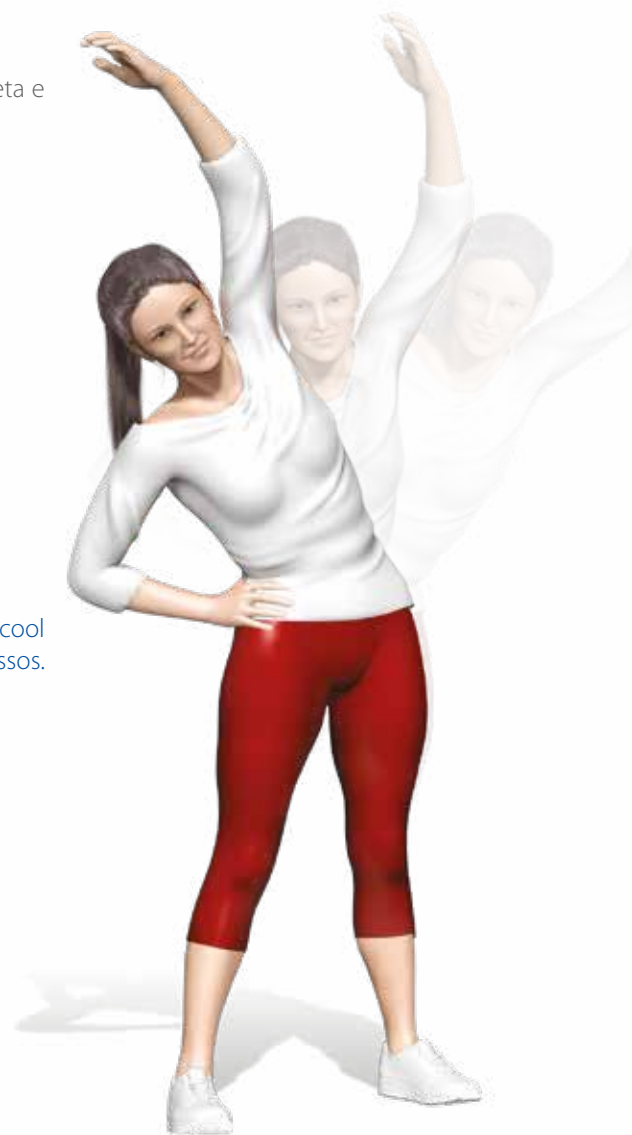


▶ A dieta deve ser equilibrada e rica em cálcio e vitamina D, componentes essenciais para os ossos.

▶ 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).

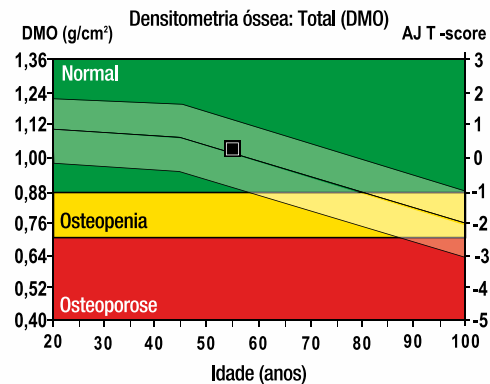
Exercícios realizados com a ação da gravidade são importantes. Caminhadas de quarenta a cinquenta minutos por dia, de quatro a cinco vezes por semana, figuram como o mínimo necessário para a manutenção da densidade óssea. Exercícios resistidos ou pilates são recomendados.

## DIAGNÓSTICO<sup>3,4</sup>

O diagnóstico da osteoporose se baseia na determinação da densidade mineral óssea (DMO), que é expressa em g/cm<sup>2</sup>, 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.

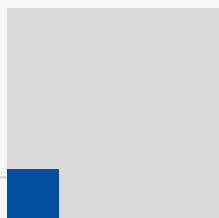
### Escala T de DMO

Normal	Valor $\geq -1$ 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

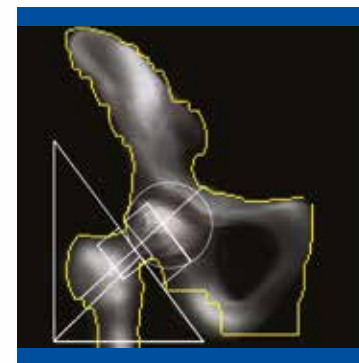


A suplementação de cálcio e vitamina D permite diminuir em 24% a incidência de fratura de quadril<sup>4</sup>.

**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 consequente 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

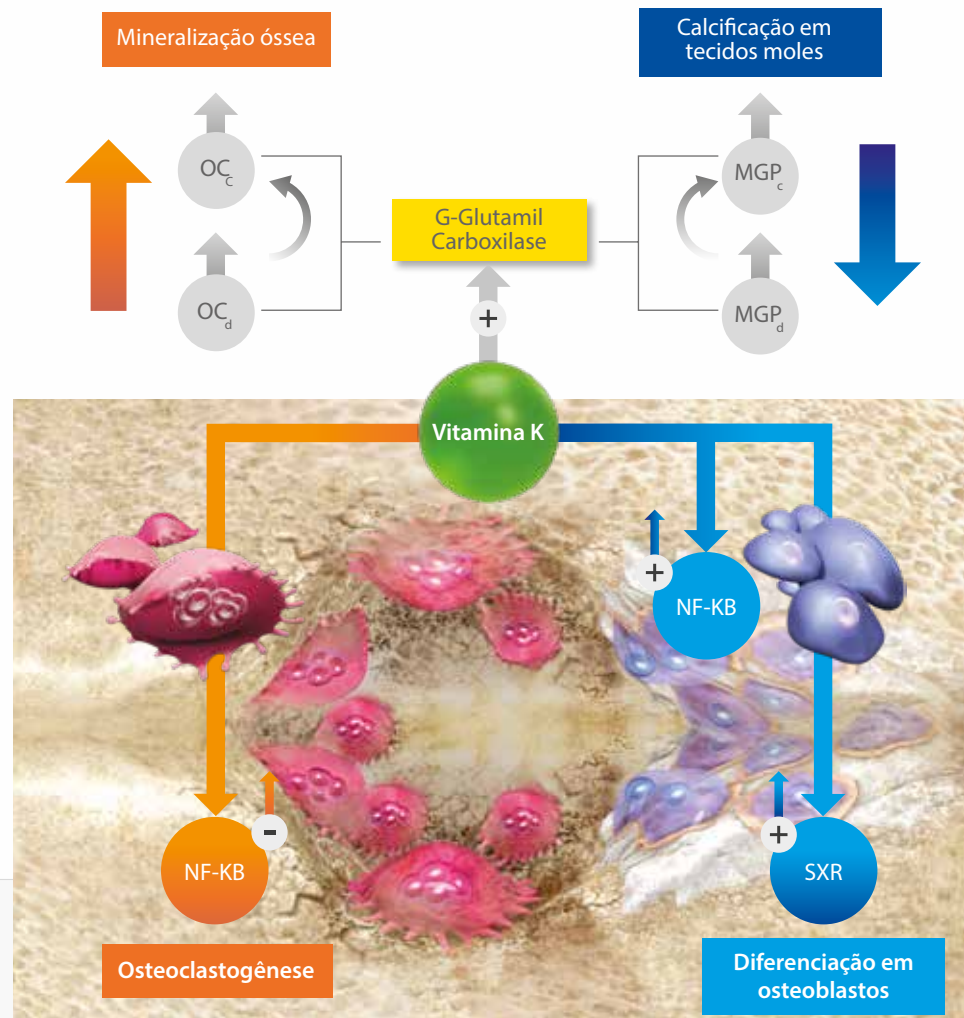
O tratamento se concentra na inibição da reabsorção óssea ou na estimulação da formação óssea. As opções farmacológicas aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration – EUA) são a administração de bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina e paratormônio. Outras alternativas são o ácido zoledrônico e anticorpos 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 óssea<sup>2</sup>.

- ▶ A suplementação de cálcio e vitamina D é essencial para a prevenção da osteoporose<sup>2</sup>.
- ▶ O carbonato de cálcio apresenta melhor biodisponibilidade que outras formas de cálcio, como o citrato<sup>2</sup>.
- ▶ 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 efeito<sup>2</sup>.

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<sup>6,7</sup>.

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<sup>8,9</sup>.

### DRA. VERA

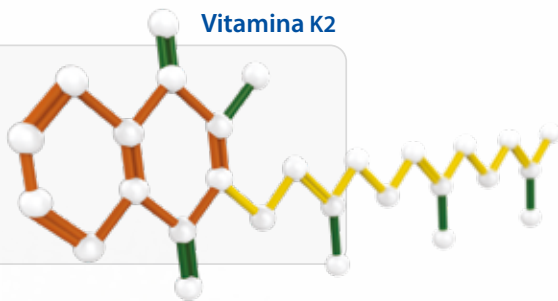
Nas estratégias para o tratamento da osteoporose, é importante assegurar a ingestão adequada de cálcio. Em idosos, independentemente do gênero, recomenda-se uma dose entre 1.000 e 1.200 mg por dia, ministrada preferencialmente pela dieta e, quando necessário, com suplementos alimentares.

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 contêm quantidades suficientes de vitamina D3.

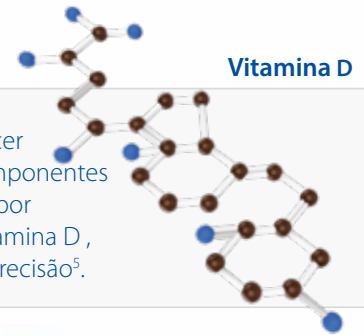
## TECNOLOGIA DE CÁPSULA

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 luz<sup>10</sup>.



- 2** Permite oferecer diferentes componentes ativos, como por exemplo a vitamina D, com grande precisão<sup>5</sup>.



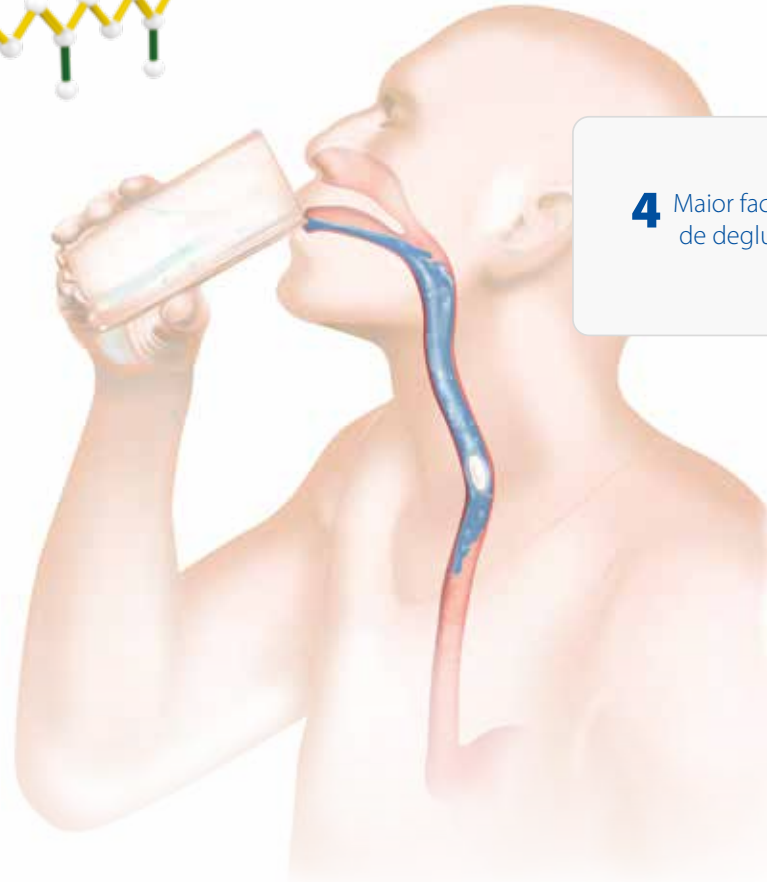
- 3** Os odores e sabores desagradáveis são evitados ao ingerir os componentes ativos encapsulados desta forma<sup>5</sup>.



- 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 formulação<sup>5</sup>.



- 4** Maior facilidade de deglutição<sup>5</sup>.



### 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 K<sub>2</sub> and osteoporosis: Myth or reality?. *Metabolism*. 2017 May;70:57-71. 3. Garnero 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 K<sub>2</sub> 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