

SEMINÁRIO

OSTEOPOROSE

E

FRACTURA DO COLO DO FÉMUR



AUDITÓRIO DA ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

29 de Abril 2010

15:00

PROGRAMA

15:00 – Epidemiologia da Osteoporose

Raquel Lucas- Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

15:30 – Avaliação da Resistência do Osso à Fractura

Elza Fonseca – Escola Superior de Tecnologia e Gestão – IPB

16:00 – Abordagem Farmacológica da Osteoporose

Olívia Pereira – Escola Superior de Saúde – IPB

PAUSA

16:40 – Factores de Risco para Quedas nos Idosos

Fernando Pereira – Escola Superior Agrária – IPB

17:00 – Metabolismo Mineral e Doença Metabólica Óssea

Ana Gomes – Escola Superior de Saúde – IPB

17:20 – Aspectos Nutricionais e Osteoporose

Juliana Almeida – Escola Superior de Saúde – IPB

17:40 – Reabilitação após Fractura do Colo do Fémur

André Novo – Escola Superior de Saúde – IPB

Abordagem Farmacológica da Osteoporose

Olívia Rodrigues Pereira

Departamento de Tecnologias de Diagnóstico e Terapêutica, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico de Bragança, Av. D. Afonso V, 5300-121 Bragança, Portugal; CERNAS - Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Coimbra, Bencanta, 3040-316 Coimbra, Portugal.

Palavras-chave: Osteoporose, metabolismo do cálcio, terapêutica farmacológica

Resumo: A osteoporose é uma patologia do metabolismo ósseo que afecta maioritariamente o sexo feminino, nomeadamente no período pós-menopausa e é um dos factores de risco associados ao aparecimento de fracturas do colo do fémur. Deste modo, é fundamental que se faça uma correcta abordagem farmacológica para prevenir ou atrasar o aparecimento deste e de outro tipo de complicações resultantes da redução da densidade de tecido ósseo.

Estrutura do osso

O osso é composto por 3 fases como representa a Fig 1. A fase mineral sólida, resistente às forças de compressão, é composta por sais cristalinos de Cálcio e Fosfato (1,3/ 2,0) organizados como cristais de Hidroxiapatite, podendo ter outros iões conjugados. A matriz orgânica confere resistência a forças de tracção e tensão e é constituída por colagénio tipo I e substância amorfa. Os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos compõem a fase celular. Os osteoblastos são responsáveis por sintetizar a matriz orgânica e possuem receptores para a paratormona e calcitriol; os osteócitos, derivados dos osteoblastos, são o principal constituinte celular do osso já formado e regulam os níveis de cálcio no osso e no plasma; e os osteoclastos apresentam como função a reabsorção do tecido ósseo (segregam um meio ácido-solubiliza os cristais da fase mineral) e possuem receptores para a calcitonina.

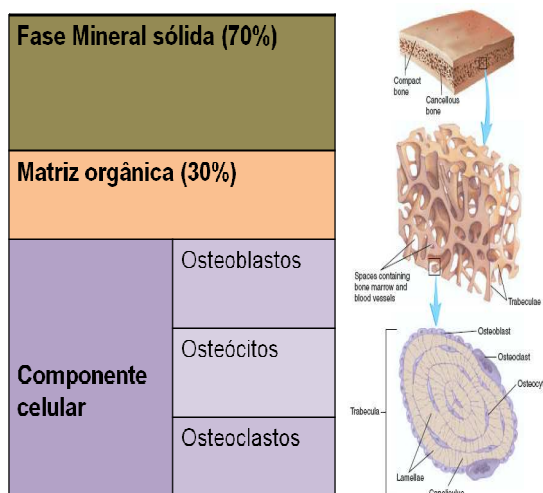


Fig. 1- Estrutura do osso

Distribuição e metabolismo do cálcio

O cálcio apresenta-se como um dos iões mais abundantes no organismo, participando em funções fisiológicas vitais como a manutenção da integridade funcional do Sistema Nervoso (excitabilidade e libertação de neurotransmissores), no fenómeno de

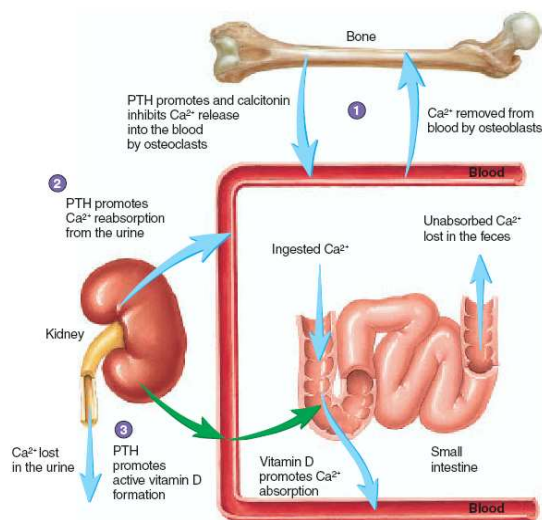


Figura 2- Homeostase do cálcio

corrente e pela acção de 3 hormonas (Fig. 2). A paratormona (PTH) estimula a actividade dos osteoclastos, aumenta a reabsorção de cálcio da urina e promove a formação da forma activa de Vitamina D que, sendo esta também outra hormona com acção hipercalcemiante, aumenta a absorção intestinal de cálcio para o intestino delgado, resultando este conjunto de acções num aumento de cálcio no sangue. Por outro lado, a calcitonina, sintetizada pela tireóide, inibe a actividade dos osteoclastos e osteócitos (redução reabsorção óssea) e estimula os osteoblastos (formação óssea) conduzindo a uma diminuição da calcémia.

A concentração de cálcio no plasma e no líquido extracelular é mantida constante, entre limites muito estreitos através do equilíbrio entre processos que mobilizam e extraem cálcio do compartimento extracelular. Deste modo, o cálcio entra para este compartimento por absorção intestinal e reabsorção da fase mineral do osso e por outro lado, o cálcio deixa o líquido extracelular e o plasma por deposição no esqueleto, excreção urinária e ainda excreção para o intestino.

Medicamentos que actuam no metabolismo do cálcio

A osteoporose é uma patologia óssea metabólica resultante da redução da quantidade tecido ósseo que acontece quando a reabsorção óssea excede a formação. A perda da massa óssea torna o osso mais poroso e enfraquecido, que pode conduzir a deformações e o torna mais sujeito a fractura. É um fenómeno que aumenta com a idade e, em ambos os sexos, a massa óssea começa a diminuir por volta dos 35 anos. De entra as causas mais frequente citam-se a produção excessiva PTH que conduz a hiperestimulação da actividade dos osteoclastos, dieta inadequada em cálcio e vitamina D, deficiência na absorção de cálcio e vitamina D, toma de fármacos que interferem no metabolismo do cálcio, exercício inadequado, perda de massa óssea por fractura ou paralisia. O factor hormonal tem um enorme peso no que respeita ao aparecimento e desenvolvimento desta patologia. Assim, na mulher a diminuição da produção de estrogénios no período pós-menopausa contribui para a

excitação/contractão do músculo liso estriado, actuam na fisiologia cardiovascular (miocárdio e motricidade dos vasos), é fundamental para secreção de glândulas endócrinas e exócrinas, actua na mediação intracelular de muitas hormonas, participa no fenómeno de coagulação sanguínea, etc.

Este ião encontra-se distribuído no plasma principalmente na forma de iões Ca^{++} livres e uma pequena percentagem fixado às proteínas plasmáticas (Albumina) e sob a forma de complexos difusíveis com outras substâncias do plasma como citrato, fosfato, lactato.

A sua concentração plasmática é mantida através da ingestão de cálcio na alimentação

manifestação desta patologia já que os estrogénios são responsáveis pela inibição da hormona PTH (potencia actividade osteoclastos) mantendo desta forma os níveis de massa óssea. Para além da menopausa, os estrogénios podem estar diminuídos em outras situações como remoção dos ovários anterior à menopausa, exercício físico extremo que conduzam a amenorreia e anorexia nervosa. No homem, a redução testosterona também favorece a diminuição de massa óssea, mas é muito menos evidente que na mulher, uma vez que o homem tem maior densidade óssea e os níveis de testosterona não diminuem significativamente até aos 65 anos e após esta idade decrescem lentamente.

O tratamento farmacológico da osteoporose tem como objectivos a redução perda densidade óssea e/ ou o aumento da formação massa óssea.

Estados de hipocalcémia leves devem ser primeiramente corrigidos com o aumento da ingestão de leite e derivados lácteos, e caso não seja suficiente, devem utilizar-se sais de cálcio como suplemento alimentar. São usados na osteoporose, na insuficiência renal crónica (como fixadores de fosfatos) e ainda no tratamento de emergência de estados de hipercalemiemia, neste último caso administrados na forma de gluconato por via parenteral.

A calcitonina, hormona endógena com actividade hipocalcemiante, é usada na terapêutica para situações como doença maligna, hiperparatiroidismo (eficaz na redução da hipercalemiemia e da concentração de fosfatos), intoxicações por vitamina D, hipercalemiemia idiopática da criança e metastases ósseas. A calcitonina de salmão administrada por via muscular/ subcutânea é a mais potente no Homem e está indicada para Doença de Paget (em que há grande actividade dos osteoclastos, aumento de reabsorção óssea) aliviando a dor e prevenindo complicações neurológicas decorrentes da evolução da doença. É ainda usada em dores ósseas em neoplasia e na prevenção e tratamento da osteoporose no pós menopausa juntamente com suplementos de sais de cálcio e vitamina D.

A vitamina D aparece sob 2 formas, a D₂ (ergocalciferol) utilizada em preparados vitamínicos e como suplemento em alimentos como leite e cereais e a D₃ (colecalfiferol), endógena, sintetizada maioritariamente na pele a partir da irradiação do di-hidrocolesterol. A vitamina D e seus metabolitos podem também ser usados como tratamento adjuvante na osteoporose. Mais concretamente, a vitamina D e os metabolitos activos vitamina D₃ (Calcitriol, Calcifediol) são usados na profilaxia e tratamento do raquitismo na criança (devido a carência alimentar ou exposição ao sol inadequada), no tratamento de osteomalacia no adulto, na profilaxia ou terapêutica na osteodistrofia renal uma vez que neste caso, reduz a hipocalcémia e inibe a síntese exagerada de PTH.

Os bifosfonados (Tabela 1) são o grupo de fármacos mais vulgarmente prescritos para a terapêutica da osteoporose. São inibidores da função dos osteoclastos pois depositam-se

Effect of pharmacologic therapy compared with placebo on risk of fracture among postmenopausal women			
Drug	Effect of therapy on risk of fracture (level of evidence*)		
	Vertebral fracture	Nonvertebral fracture	Hip fracture
Bisphosphonate			
Etidronate	Reduced (1a)	No effect (1a)	No effect (1a)
Alendronate	Reduced (1a)	Reduced (1a)	Reduced (1a)
Risedronate	Reduced (1a)	Reduced (1a)	Reduced (1a)
Zoledronic acid	Reduced (1a)	Reduced (1b)	Reduced (1b)
Raloxifene	Reduced (1a)	No effect (1a)	No effect (1a)
Calcitonin	Reduced (1a)	No effect (1b)	-
Teriparatide	Reduced (1a)	Reduced (1a)	No effect (1b)

*Levels of evidence, as defined by the Oxford Centre for Evidence-based Medicine (www.cebm.net), are as follows: 1a = evidence from systematic reviews with homogeneity of randomized control trials; level 1b = evidence from randomized clinical trials.

Tabela 1- Bifosfonatos e prevenção de fractura

sobre os cristais celulares de hidroxiapatite e interferem com enzimas inactivando e lisando os osteoclastos. Reduzem a remodelação do tecido ósseo, diminuindo, assim, a reabsorção óssea. Como exemplos podem citar-se o Alendronato e Risedronato utilizados para tratamento do Síndrome de Paget, osteoporose (especialmente pós menopáusia sintomática), na redução risco fracturas, hipercalcémia secundária a metástases ósseas (reduz as hipercalcémias paraneoplásicas quer para diminuir a incidência de fracturas no caso de metáteses ósseas ou a progressividade do mieloma múltiplo) e na prevenção da osteoporose iatrogénica dos corticosteróides. A absorção destes fármacos é bastante baixa e apresentam efeitos adversos como perturbações gastrointestinais podendo incluir diarreia ou obstipação e dores abdominais.

O teriparatide, é uma forma recombinante da hormona PTH, indicado como tratamento de 2ª linha após tratamento anterior ineficaz com residronato/alendronato em osteoporose severa. Aumenta a formação óssea e a resistência e actua por estimulação da actividade dos osteoblastos.

A terapia hormonal de substituição com estrogénios reduz a perda de massa óssea por diminuição do número osteoclastos porque inibe a produção de RANKL (Activador do receptor do factor nuclear Kappa B ligante). Isto impede que a RANKL se ligue ao seu receptor na superfície das células precursoras de osteoclastos, não ocorrendo diferenciação e activação dos osteoclastos. O uso deste tipo de terapêutica é ainda muito controverso pois vários estudos a associam a aumento do risco de cancro mama, pelo que são necessários mais ensaios clínicos para determinar a vantagem terapêutica dos estrogénios na redução do risco de fracturas.

Um grupo de fármacos mais recente, os moduladores selectivos dos receptores estrogénios protege contra perda óssea, não aumentando o risco de cancro da mama. Estes ligam-se aos receptores de estrogénios funcionando como agonistas para os receptores ósseos. O Raloxifeno é um fármaco deste grupo prescrito para profilaxia e tratamento da osteoporose pós-menopausa e na prevenção de fracturas.

Muito recentemente descobriu-se que as estatinas, fármacos inibidores da síntese de colesterol, são capazes de estimular a actividade dos osteoblastos, podendo ser usadas futuramente para diminuir riscos de fracturas.

Bibliografia:

1. Garret, J., Osswald, W., Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas, Porto Editora, 5ª Edição, 2006
2. Good & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica, 10ª Edição. Mc Graw Hill, México, 2003
3. Lima, D., Terapêutica Clínica, Guanabara Koogan S. A., Rio de Janeiro, 2001.

4. Walker, R., Whittlesea, C. , Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4ª Edição, Churchill Livingstone, UK, 2007.
5. Prontuário Terapêutico, nº 7, INFARMED, Junho 2007
6. Seeley, R., Stephens ,T., Tate P., Anatomy and Physiology, 6ª Ed, The McGraw–Hill, 2004
7. Boonen S., et al. 2008.Effects of Previous Antiresorptive Therapy on the Bone Mineral Density Response to Two Years of Teriparatide Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis, *J Clin Endocrinol Metab.* , 93(3):852-60
8. Rahmani P., Morin S. 2009. Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men. *Can. Med. Assoc. J.* 181:815-20
9. Watts N.B., Diab D.L. 2010. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95:1555-65
10. Bonura F. 2009. Prevention, Screening, and Management of Osteoporosis: An Overview of the Current Strategies. *Postgrad. Med.* 121:5-17