

DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE PÓS-MENOPAUSA

Devem-se detectar mulheres em risco, visando diminuir a ocorrência de fraturas.

A osteoporose é a doença osteometabólica mais comum na prática clínica, sendo definida por baixa massa óssea associada à deterioração da microarquitetura do osso, o que acarreta risco de fragilidade óssea e consequente risco elevado de fraturas.

Fisiologia: O adulto apresenta 2 tipos de ossos: um compacto, chamado cortical, que serve de envoltório para a medula óssea e para dar forma e resistência aos ossos longos; e outro, denominado osso esponjoso ou trabecular, localizado no interior dos ossos longos e no esqueleto axial. O osso trabecular tem alta atividade metabólica, sendo mais sujeito às repercussões de remodelação óssea, processo contínuo, que objetiva a renovação óssea, constituído pelas etapas de reabsorção e formação como fenômenos acoplados. Sinais não elucidados estimulam a osteoclastogênese (origem hematopoiética) e a migração dessas células para pontos onde o tecido ósseo deve ser removido. Esse processo ocorre em cerca de 3 semanas. A partir de então, os osteoclastos dão lugar aos osteoblastos, que preenchem as cavidades com uma nova matriz proteica (osteóide). Após 3 a 4 meses a matriz será mineralizada. Os **osteoblastos** sintetizam várias proteínas, como o colágeno tipo 1 (a proteína mais abundante no osso), a fosfatase alcalina e a osteocalcina, estas relacionadas com o processo de mineralização da matriz osteóide. Além de expressar marcadores, têm receptores para vários hormônios envolvidos na remodelação e crescimento ósseo osteoblástico. Já foram identificados receptores de 17-betaestradiol, 1,25-dihidroxitamina D, PTH, L-tiroxina, hormônio de crescimento (GH), cortisol, interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Outros fatores, produzidos pelos osteoblastos, atuam de modo local, como o fator de crescimento similar à insulina-1 (IGF-1) e suas proteínas carreadoras, IL-6, fator de crescimento transformador beta (TGF- β).

Alguns osteoblastos são envolvidos pela matriz óssea e se transformam em **osteócitos**, as células ósseas mais abundantes e que têm a maior sobrevida. Essas células são sepultadas em lacunas no interior da matriz óssea calcificada e desenvolvem prolongamentos citoplasmáticos que formam uma grande rede de comunicação dentro do osso. São considerados fundamentais para a manutenção das propriedades materiais e estruturais dos ossos. Osteócitos produzem substâncias que mantêm suprimida a formação óssea, controlam e modificam a mineralização da matriz produzida pelos osteoblastos.

A reabsorção óssea pelos **osteoclastos** é estimulada por hormônios sistêmicos, como PTH, citocinas e IL-1. No osso, estimulam diretamente a formação dos osteoclastos e agem também de modo indireto, via produção do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) e do fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) pelos osteoblastos.

Papel do estrogênio: O estresse oxidativo corre em algumas doenças degenerativas, como a osteoporose. O estrogênio pode proteger os progenitores osteoblásticos dos efeitos adversos das espécies reativas de oxigênio (ROS). O aumento de ROS tem sido associado a menor formação óssea, em consequência da maior apoptose dos osteoblastos, além de induzir geração, ativação e sobrevivência de osteoclastos, pela via RANKL. Neste último mecanismo, o estrógeno diminui a diferenciação dos osteoclastos através do aumento a da produção osteoblástica de osteoprotegerina (OPG), que se liga ao RANKL, o que acarreta menor ativação do RANK (receptor do RANKL).

Osteoporose e envelhecimento: A osteoporose não é uma entidade única, mas uma comorbidade dentre outras doenças degenerativas, compartilhando mecanismos patogênicos que se relacionam com o envelhecer.

Em mulheres pós-menopausadas, a taxa de remodelação óssea aumenta de maneira drástica, em especial na perimenopausa. Após alguns anos, inicia-se uma fase de perda gradativa, que acomete, na maioria das vezes, o osso cortical. A perda pode permanecer alta até 40 anos após a cessação da função ovariana, o que acarreta contínua e progressiva perda de massa óssea. Esse *turnover* aumentado decorre do encurtamento da meia-vida dos osteoblastos e de maior taxa de apoptose dos osteócitos, enquanto a meia-vida dos osteoclastos se prolonga. Como consequência, há aumento da reabsorção e diminuição da formação óssea.

As mulheres apresentam maior risco de desenvolver osteoporose quando comparadas aos homens por duas razões: menor pico de massa óssea e queda abrupta estrogênica na menopausa. Entre a menopausa e a idade de 75 anos, a mulher perde em torno de 22% da massa óssea total, em função da idade (13,3%) e da privação estrogênica (7,75%). No colo do fêmur, 14% da perda é relacionada à idade e 5,3%, à privação estrogênica.

São considerados fatores de risco

- Baixa densidade mineral óssea (DMO)
- Idade
- História familiar (pais) de fratura de fragilidade (em especial de quadril)
- Antecedente de fratura prévia não traumática
- Sedentarismo
- Distúrbio de função neuromuscular
- Tabagismo, sobretudo com o avançar da idade
- Glicocorticoide (5 mg/dia de prednisona ou equivalente por 3 ou mais meses) é a principal causa secundária de osteoporose
- Artrite reumatoide
- Outros: baixo peso (IMC < 18 kg/m²), amenorreia (sobretudo, em atletas).
- Endocrinopatias ou distúrbios metabólicos: acromegalia; gestação; deficiência de GH; hipercortisolismo; hiperparatireoidismo; hipertireoidismo; hipogonadismo; hipofosfatase; diabetes; porfiria
- Condições nutricionais e gastrointestinais: alcoolismo; deficiência de cálcio; anorexia nervosa; cirrose; síndromes de má absorção; deficiência de vitamina D; nutrição parenteral total
- Medicamentos: anti-epiléticos; inibidores da aromatase; heparina; lítio; quimioterapia/imunossupressores; análogo do GnRH; inibidor de bomba de prótons; inibidores seletivos da recaptção da serotonina; glitazonas; L-tiroxina (dose suprafisiológica); varfarina
- Doenças do colágeno: Osteogênese imperfeita; Marfan; Ehlers-Danlos; homocistinúria
- Outras: AIDS/HIV; espondilite anquilosante; doença pulmonar obstrutiva crônica; doença de Gaucher; hemofilia; hipercalcúria; depressão maior; imobilização; mieloma múltiplo e alguns cânceres; transplante de órgãos; acidose tubular; insuficiência renal crônica; artrite reumatoide; talassemia; mastocitose sistêmica.

A avaliação inicial inclui a realização de anamnese detalhada para detectar os fatores de risco clínicos para baixa massa óssea e fraturas e exame físico cuidadoso para suspeitar de causas secundárias.

Exames para propedêutica inicial

<p>Osteoporose sem fratura</p>	<p>Osteoporose com fratura por fragilidade (adicional, de acordo com suspeita clínica)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Cálcio, Creatinina, Hemograma, 25-hidroxivitamina D, Calciúria 24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Fósforo, PTH, Fosfatase alcalina, TSH, Eletroforese de proteínas, Testosterona, Marcadores de remodelação óssea

Outros exames podem ser necessários para investigar causas secundárias, como síndrome de Cushing e doença celíaca.

Os **marcadores de formação óssea** mais utilizados são a osteocalcina, a fosfatase alcalina ósseo-específica e os pró-peptídeos terminais do colágeno tipo I, que são dosados em amostras sanguíneas.

Os principais marcadores utilizados para avaliar **reabsorção óssea** são os produtos da degradação do colágeno tipo I. Inicialmente dosavam-se na urina as proteínas interligadoras das moléculas de colágeno, a piridinolina e a deoxipiridinolina, na forma total ou livres. A seguir, estes interligadores passaram a ser dosados na urina ou no sangue ainda conectados a fragmentos do colágeno, denominados NTX, quando acoplados a fragmentos aminoterminais, e CTX, quando ligados a fragmentos carboxiterminais.

<p>Marcadores séricos de formação óssea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatase alcalina (total e óssea específica) • Osteocalcina • Pró-peptídeos do colágeno tipo I, Aminoterminal (PINP), Carboxiterminal (PICP)
<p>Marcadores de reabsorção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatase ácida tartarato-resistente sérica • Hidroxiprolina urinária • Interligadores (crosslinks) do colágeno(soro e urina): Piridinolina, Deoxipiridinolina livre ou ligada a peptídeo, N-telo-peptídeo (NTX), C-telo-peptídeo (CTX)

Uma elevação dos marcadores de remodelação óssea está associada a um maior risco de fraturas vertebrais e não vertebrais. Pacientes osteopênicos com elevação desses marcadores têm risco de fratura similar a pacientes com osteoporose.

A **determinação da massa óssea** é o melhor indicador mensurável do padrão ósseo. Várias técnicas não invasivas estão disponíveis para avaliação da massa óssea ou densitometria (DMO).

A mais utilizada para diagnóstico e acompanhamento da osteoporose é a medida da dupla emissão de raios X (DEXA). Trata-se de um método sensível, preciso, rápido e seguro.

A utilização do método de densitometria por DEXA na avaliação da composição corporal permite a medida tanto da massa óssea quanto do conteúdo corporal de gordura e massa magra.

Medem-se o Z-escore, que é o número de desvios padrões (DP) distante da média para a própria idade do paciente, e o T-escore, que corresponde ao número de DP distantes da média da DMO em adultos jovens (20 a 30 anos).

Para cada desvio padrão de diminuição na DMO em relação ao adulto jovem, o risco de fratura se eleva em 1,5 a 3 vezes. Pelo menos dois sítios devem ser avaliados, em geral lombar (L1-L4), fêmur total e colo do fêmur.

Doenças osteodegenerativas e fraturas podem falsamente elevar a DMO e devem ser consideradas para uma correta interpretação do exame. A análise do fêmur proximal envolve a medida da DMO em colo de fêmur e fêmur total, e o diagnóstico deve se basear pelo sítio com menor T-escore. O Z-escore abaixo ou igual a -2 pode sugerir a existência de causas secundárias da osteoporose que, nessa situação, devem ser afastadas com mais cuidado.

Critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para T-escore em homens com mais de 50 anos e mulheres pós-menopausadas, ou na transição menopausal:

Normal: até -1;

Osteopenia: de -1,01 a -2,49;

Osteoporose: $\leq 2,5$;

Osteoporose grave: $\leq 2,5$, associado a uma ou mais fraturas patológicas

Indicações para realização de densitometria óssea:

- Mulheres com idade igual ou superior a 65 anos
- Mulheres pós-menopausadas ou na transição menopausal com fator de risco para baixa massa óssea (baixo peso, fratura prévia, uso de medicamento de alto risco ou doença ou condição associada com perda de massa óssea)
 - Adultos com antecedente de fratura por fragilidade
 - Adultos com antecedente de doença ou condição clínica associada à baixa massa óssea
 - Adultos em uso de medicamentos associados a baixa massa óssea ou perda óssea
 - Indivíduos para os quais são consideradas intervenções farmacológicas para osteoporose
 - Indivíduos em tratamento para osteoporose, para monitoramento de sua eficácia
 - Indivíduos que não estejam em tratamento, porém nos quais a identificação de perda de massa óssea possa determinar a indicação do tratamento
 - Deve-se considerar realização de densitometria óssea em mulheres que interrompem terapia de reposição.

O exame padrão-ouro para avaliação da mineralização óssea é a histomorfometria em osso não descalcificado obtido por biópsia óssea. No entanto, por ser procedimento invasivo, é utilizada em algumas situações específicas; por exemplo, na suspeita de osteomalacia.

Assessoria Científica – Lab Rede

Referência: Osteoporose Pós-menopausa – Uma visão geral. In Endocrinologia clínica / Lucio Vilar et al. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.