

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

Mara Raquel Coelho Dias Nunes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Joana Fonseca Ferreira
Co-orientadora: Doutora Ana Sofia Pinto

abril de 2021

Agradecimentos

A minha sentida gratidão à Doutora Joana Ferreira, que disponibilizou o seu precioso tempo para me orientar neste trabalho que tanto me enriqueceu. Um agradecimento sincero também à minha co-orientadora, Doutora Ana Sofia Pinto, que se prontificou a colaborar. Foi um privilégio fazer parte da vossa equipa.

Resumo

Introdução: Os glucocorticoides (GC) têm um papel importante no tratamento de várias doenças, nomeadamente nas doenças inflamatórias reumáticas. Apesar da sua utilidade terapêutica, estes fármacos são uma causa importante de efeitos adversos como a osteoporose induzida por glucocorticoides (GIOP). Embora seja uma complicação clinicamente bem conhecida há vários anos, a GIOP permanece uma doença largamente subdiagnosticada e, portanto, subtratada. Em 2017, a *American College of Rheumatology* (ACR) publicou recomendações para a prevenção e tratamento da GIOP, sintetizando a evidência científica sobre os benefícios e riscos da sua prevenção e opções de tratamento. Em Portugal, não existem recomendações específicas para a prevenção e tratamento da GIOP.

Objetivo: Avaliar as práticas de tratamento da GIOP nos doentes seguidos em consulta de reumatologia na Unidade de Saúde Local da Guarda (ULSG).

Material e métodos: Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo em doentes seguidos em consulta externa de reumatologia na ULSG, entre 1 de junho de 2019 e 31 de dezembro de 2019. Foram incluídos doentes com patologia inflamatória reumática, sob terapêutica com GC durante ≥ 3 meses, numa dose $\geq 2,5$ mg/dia. A partir de registos clínicos, recolheu-se dados sociodemográficos, clínicos e medidas implementadas de prevenção e tratamento da GIOP. Com base nas recomendações da ACR de 2017, avaliou-se individualmente a adequação do tratamento e identificaram-se os preditores de prescrição de tratamento farmacológico.

Resultados: Dos 676 doentes seguidos em consulta de reumatologia naquele período, 103 foram incluídos no estudo. A idade média amostra era de 60,9 ($\pm 13,3$) anos e 68% eram do sexo feminino. Sete doentes tinham < 40 anos, 1 dos quais foi considerado como estando subtratado, segundo as recomendações da ACR de 2017. Dos 96 doentes com ≥ 40 anos, 20,8% estavam adequadamente tratados e 40,6% subtratados. Nenhum doente foi considerado sobretratado. Os fatores associados à prescrição farmacológica do tratamento da GIOP foram a idade mais avançada, a maior probabilidade de fratura major ou da anca, calculadas através do *Fracture Risk Assessment Tool*, e a história de fratura de fragilidade. Os fatores determinantes da prescrição de tratamento eram uma pontuação FRAX para fratura da anca $\geq 3\%$ e um T-score de densidade mineral óssea vertebral $< -2,1$.

Conclusão: Tendo em conta as recomendações da ACR de 2017, uma grande proporção de doentes com patologia inflamatória reumática medicados cronicamente com GC estavam subtratados para a GIOP. Estas recomendações têm, no entanto, limitações na sua aplicação à população portuguesa, sendo necessário criar orientações clínicas nacionais para a prevenção e tratamento da doença.

Palavras-chave

Glucocorticoides; Osteoporose; Osteoporose induzida por glucocorticoides; Reumatologia; Doenças inflamatórias; *Fracture Risk Assessment Tool*; Densidade mineral óssea.

Abstract

Background: Glucocorticoids (GC) play an important role in the treatment of several conditions, including inflammatory rheumatic diseases. Despite their therapeutic utility, GC are associated with numerous adverse effects such as glucocorticoid induced osteoporosis (GIOP). Although it has been well recognized for several years, GIOP is still a largely underdiagnosed and, thus, undertreated condition. In 2017, the American College of Rheumatology (ACR) published guidelines for GIOP prevention and treatment, synthesizing the evidence for the benefits and harms of GIOP prevention and treatment options. In Portugal, there are no specific guidelines for the prevention and treatment of GIOP.

Objectives: The aim of this study was to assess the current treatment practices of GIOP in patients followed in Rheumatology outpatient clinic in a secondary hospital.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted in patients followed in Rheumatology outpatient clinic between June 1st 2019 and December 31st 2019. Patients with inflammatory rheumatic disease under GC treatment for ≥ 3 months with a daily dosage of $\geq 2,5$ mg were included in the study. Sociodemographic, clinical and GIOP management data were obtained from clinical records. Using the 2017 ACR guidelines as reference, GIOP treatment adequacy was assessed and treatment prescription predictors were identified.

Results: Of 676 patients followed in Rheumatology outpatient clinic in that period, 103 were included in the study. Patients' mean age was 60,9 ($\pm 13,3$) and 68% were female. Seven patients were < 40 years old, one of which was considered undertreated according to ACR guidelines. Of the 96 patients ≥ 40 years old, 20,8% were adequately treated and 40,6% were undertreated. No patients were considered overtreated. Factors associated with GIOP treatment prescription were older age, higher major bone fracture or hip bone fracture risk obtained through Fracture Risk Assessment Tool and previous bone fragility fracture. A FRAX score for hip fracture $\geq 3\%$ and a vertebral bone mineral density T-score $< -2,1$ were identified as prescription determinants of pharmacological treatment.

Conclusion: Following the 2017 ACR guidelines, a large proportion of patients with inflammatory rheumatic disease chronically treated with GC were undertreated for GIOP. There are, however, limitations in these guidelines application to the Portuguese population which emphasize the need to develop national clinical recommendations for the prevention and treatment of GIOP.

Keywords

Glucocorticoids; Osteoporosis; Glucocorticoid induced osteoporosis; Rheumatology; Inflammatory diseases; Fracture Risk Assessment Tool; Bone mineral density.

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Palavras-chave	iv
Abstract.....	v
Keywords	vi
Índice	vii
Lista de figuras.....	ix
Lista de tabelas	x
Lista de acrónimos.....	xi
Introdução	1
Objetivos	5
Objetivos gerais	5
Objetivos específicos	5
Materiais e métodos.....	7
Desenho do estudo e critérios de inclusão.....	7
Avaliação do risco de fratura óssea de fragilidade.....	7
Avaliação da adequação do tratamento da GIOP e preditores de prescrição	8
Análise estatística.....	8
Questões éticas.....	9
Resultados	10
Características da amostra.....	10
Doentes com menos de 40 anos.....	12
Doentes com 40 anos ou mais	13
Caracterização clínica e demográfica	13
Adequação do tratamento da GIOP e preditores de prescrição.....	14
Discussão	18
Conclusão.....	23

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

Bibliografia	24
Anexo I.....	27

Lista de figuras

Figura 1 Fisiopatologia da osteoporose induzida por glucocorticoides.....	1
Figura 2 Algoritmo de tratamento da GIOP em mulheres pós-menopáusicas e homens com ≥ 50 anos, sob terapêutica com GC durante ≥ 3 meses, segundo a <i>International Osteoporosis Foundation</i>	3
Figura 3 Algoritmo de tratamento da GIOP em mulheres pré-menopáusicas e homens com < 50 anos, sob terapêutica com GC durante ≥ 3 meses, segundo a <i>International Osteoporosis Foundation</i>	4
Figura 4 Diagrama de fluxo do estudo	10
Figura 5 Distribuição percentual dos doentes incluídos no estudo por patologia reumática.....	12
Figura 6 Fatores associados à prescrição de tratamento farmacológico nos doentes com ≥ 40 anos incluídos no estudo.....	16
Figura 7 Árvore de classificação de fatores associados à prescrição de tratamento farmacológico da GIOP em doentes com ≥ 40 anos	17

Lista de tabelas

Tabela 1 Categorias de risco de fratura osteoporótica em doentes tratados com GC, segundo as recomendações da ACR para a prevenção e tratamento da GIOP de 2017.....	5
Tabela 2 Caracterização demográfica e clínica da amostra.....	11
Tabela 3 Caracterização demográfica, clínica e do tratamento instituído em doentes com <40 anos, subdivididos pelos cut-offs das doses de equivalentes de prednisona (5mg/dia e 7,5mg/dia)	13
Tabela 4 Caracterização demográfica e clínica dos doentes com ≥40 anos incluídos no estudo, subdivididos pelos cut-offs das doses de equivalentes de prednisona (5mg/dia e 7,5mg/dia)	14
Tabela 5 Suplementação e tratamento farmacológico dos doentes com ≥40 anos por cut-offs de doses de equivalentes de prednisona	15

Lista de acrónimos

ACR - *American College of Rheumatology*.

CSF – Fator estimulador de colónia.

DEXA - *Dual-energy X-ray absorptiometry* (Absorsimetria radiológica de dupla energia).

DMARD – *Disease-modifying antirheumatic drugs* (Fármacos modificadores de doença reumática).

DMO - Densidade mineral óssea.

FRAX - *Fracture Risk Assessment Tool*.

GC – Glucocorticoides.

GH – *Growth hormone* (Hormona do crescimento).

GIOP - *Glucocorticoid induced osteoporosis* (Osteoporose induzida por glucocorticoides).

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.

IMC – Índice de massa corporal;

IOF - *International Osteoporosis Foundation*.

LES – Lúpus eritematoso sistémico.

OP – Osteoporose.

RANKL – Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B.

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*.

UI– Unidades internacionais.

ULSG - Unidade de Saúde Local da Guarda.

Introdução

Os glucocorticoides (GC) são fundamentais no tratamento de doenças inflamatórias. (1–5) Estima-se que entre 1 a 2% da população mundial realiza terapêutica de longa duração com GC (≥ 3 meses) (1,2,6). Contudo, o seu uso associa-se a variados efeitos adversos, nomeadamente osteoporose (OP). (3) Os GC têm efeitos diretos e indiretos no tecido ósseo (figura 1). Os primeiros levam à redução da osteossíntese e ao aumento da reabsorção óssea, enquanto que últimos relacionam-se com o metabolismo do cálcio e com fatores hormonais. (1,3,4,6–10) Ademais, os GC causam redução da massa muscular e miopatia, o que aumenta o risco de quedas. (1,6,10)

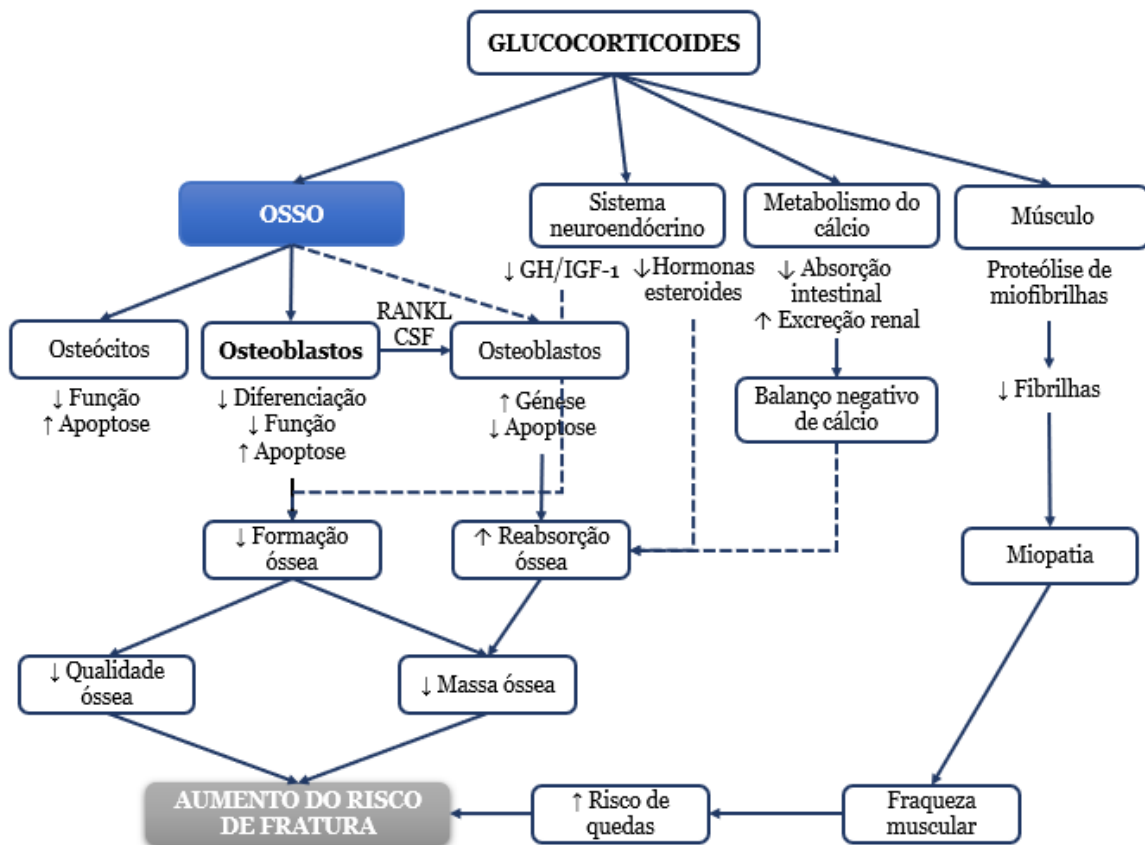


Figura 1 Fisiopatologia da osteoporose induzida por glucocorticoides. Adaptado de Canalis *et al.*, *Osteoporosis Int.* 2007. (10) CSF: Fator estimulador de colónia; GH: Hormona do crescimento; IGF-I: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; RANKL: Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

A osteoporose induzida por glucocorticoides (GIOP) é a principal causa de OP secundária, a primeira antes dos 50 anos e a principal causa iatrogénica de OP. (1,3,5,7,8) Mais de 10% dos doentes tratados com GC a longo prazo são diagnosticados com fratura óssea, identificando-se fratura vertebral radiográfica em 30-40% dos mesmos. (2,4,7,8)

Durante os primeiros 3-6 meses de tratamento a taxa de perda óssea é superior (1,2,6,8). Há uma redução da densidade mineral óssea (DMO) em 6-12% no primeiro ano de tratamento, seguindo-se uma perda anual de 3%. (8) O uso de GC é, por isso, um fator de risco para fratura independente da DMO. (11)

São fatores de risco para a GIOP a idade avançada, o tratamento prolongado com GC, doses diárias e cumulativas de GC elevadas, índice de massa corporal (IMC) baixo, alta prevalência de fratura, quedas frequentes, a doença de base e polimorfismos do recetor de GC. (8)

As várias ferramentas que avaliam risco de fratura atribuem um risco baixo de fratura para doses de prednisona ou equivalentes <7,5mg/dia e um risco alto para doses ≥7,5mg/dia, por tempo de tratamento igual ou superior a 3 meses. (2) Destas, a ferramenta FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) é a mais comumente usada (11,12). Para o cálculo, o FRAX assume uma dose equivalentes de prednisona entre 2,5-7,5mg/dia. Pelo que o cálculo deve ser ajustado para doses diferentes, nomeadamente menos 20% se doses <2,5mg/dia e mais 15% para doses ≥7,5mg/dia. (13) Em 2017, o FRAX foi adaptado e validado para a população portuguesa, com limiares de tratamento adaptados à população. (14)

A prevenção e tratamento da GIOP compreende medidas não farmacológicas, como modificações do estilo de vida, e farmacológicas, tal como os bifosfonatos (ácido alendrónico, ácido risedrónico, e ácido zoledrónico), moduladores seletivos dos recetores dos estrogénios (raloxifeno), péptidos da família da hormona da paratiroide (teriparatida) e anticorpos contra o ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) (denosumab). (1,3,4,6-8,11,15)

Embora seja uma complicação clinicamente bem conhecida, a GIOP permanece uma doença largamente subdiagnosticada e, portanto, subtratada. (1-3). Em 2010 *International Osteoporosis Foundation* (IOF) e a *European Calcified Tissue Society* emitiram um parecer para a criação de recomendações nacionais, que incluía avaliação de risco individual de fratura. Recomendava medidas higienodietéticas em doentes de baixo risco, terapêutica com bifosfonatos ou teriparatida nos doentes de alto risco e os doentes com risco intermédio devem fazer avaliação da DMO e o seu risco recalculado, usando a ferramenta FRAX, entre alto e baixo, tal como esquematizado nas figuras 2 e 3. (16)

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

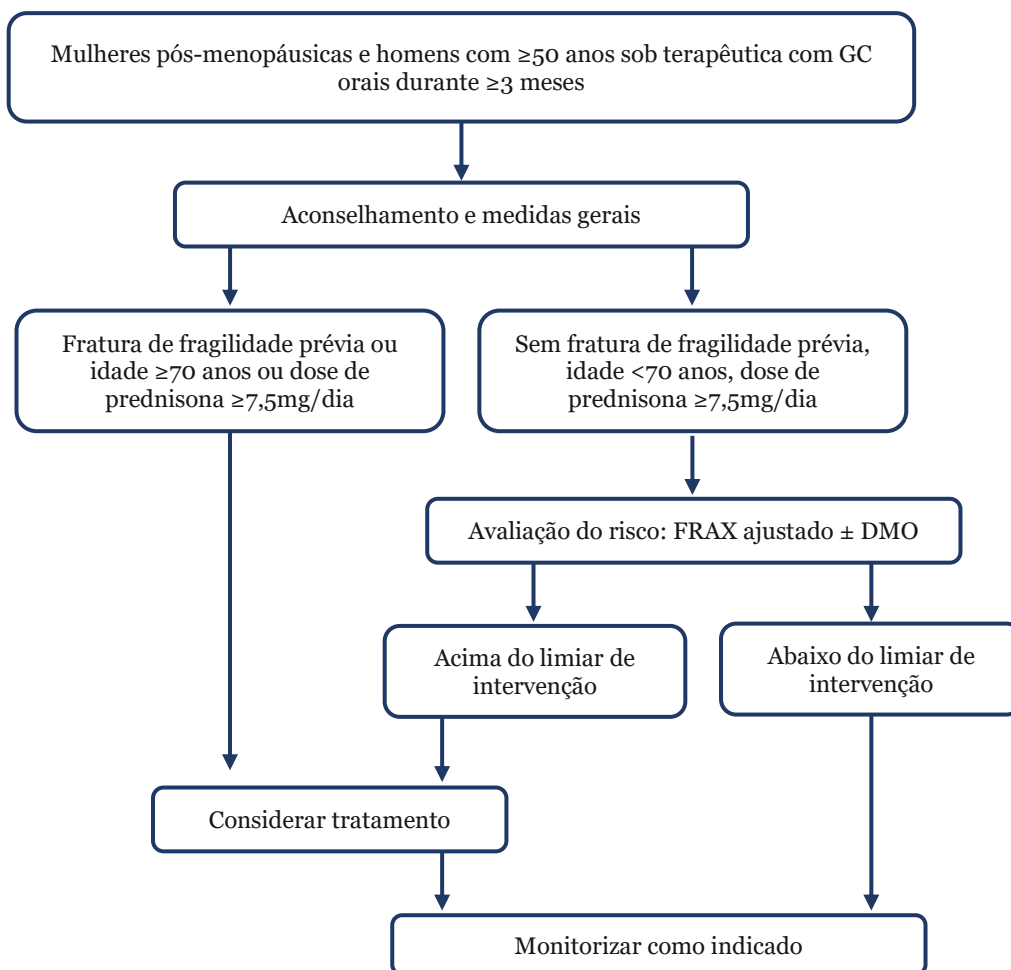


Figura 2 Algoritmo de tratamento da GIOP em mulheres pós-menopáusicas e homens com ≥50 anos, sob terapêutica com GC durante ≥3 meses, segundo a *International Osteoporosis Foundation*. Adaptado de S. Lekamwasam *et al.*, *Osteoporos Int*, 2012. (16)
DMO: Densidade mineral óssea; FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*; GC: Glucocorticoides.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

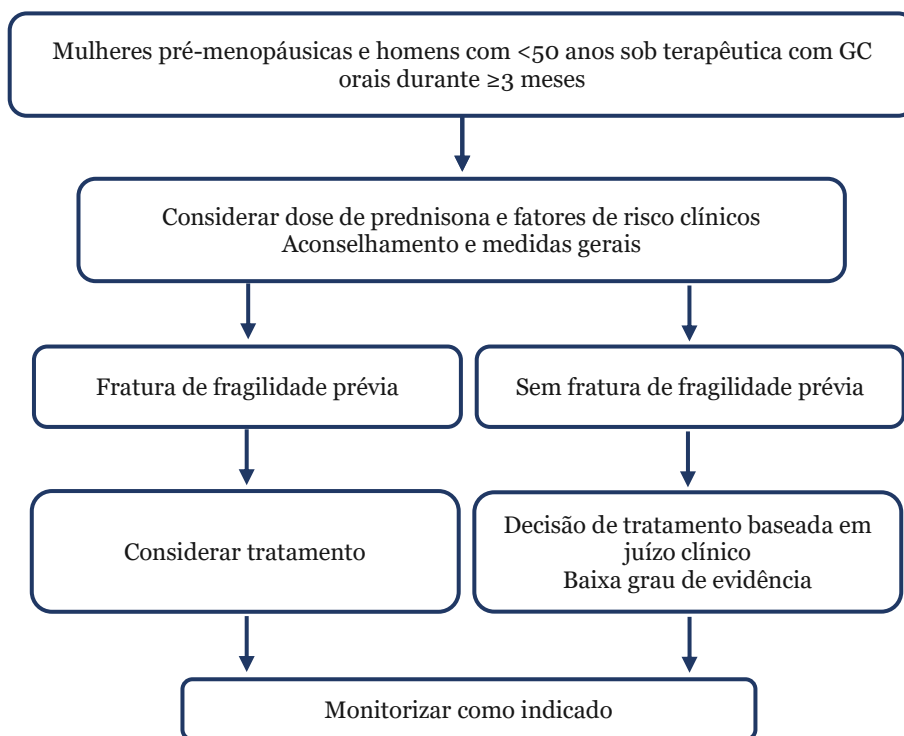


Figura 3 Algoritmo de tratamento da GIOP em mulheres pré-menopáusicas e homens com <50 anos, sob terapêutica com GC durante ≥3 meses, segundo a *International Osteoporosis Foundation*. Adaptado de S. Lekamwasam *et al.*, *Osteoporos Int*, 2012. (16)
GC: Glucocorticoides.

Em 2017, a *American College of Rheumatology* (ACR) emitiu recomendações para a prevenção e tratamento da GIOP, que classificam distintamente, quanto ao risco de fratura, os indivíduos com <40 anos e com ≥40 anos de idade (tabela 1). Segundo estas recomendações todos os indivíduos tratados com GC numa dose ≥2,5mg/dia e por um período de ≥3 meses devem receber informação sobre medidas higienodietéticas. Adicionalmente, os doentes com risco fraturário moderado ou alto têm indicação para realizar tratamento farmacológico, recomendando como primeira linha os bifosfonatos, sendo os restantes fármacos indicados caso haja contra-indicações a estes. (2)

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

Tabela 1 Categorias de risco de fratura osteoporótica em doentes tratados com GC, segundo as recomendações da ACR para a prevenção e tratamento da GIOP de 2017 (2)

Risco de fratura osteoporótica	Idade <40 anos	Idade ≥40 anos
Risco baixo	Sem fatores de risco adicionais além do tratamento com GC	FRAX (ajustado à dose de GC) para risco de fratura major <10%
		FRAX (ajustado à dose de GC) para risco de fratura da anca ≤1%
Risco moderado	DMO do colo do fémur ou vertebral com Z-score <-3 ou perda óssea rápida (perda vertebral ou do colo do fémur ≥10% num ano) e tratamento continuado com GC com doses diárias ≥7,5mg por ≥ 6 meses	FRAX (ajustado à dose de GC) para risco de fratura major de 10-19%
		FRAX (ajustado à dose de GC) para risco de fratura da anca >1% e <3%
Risco alto	História de fratura(s) de fragilidade	História de fratura(s) de fragilidade DMO do colo do fémur ou vertebral com T-score ≤-2,5 em homens com ≥50 anos e em mulheres pós-menopáusicas
		FRAX (ajustado à dose de GC) para risco de fratura major ≥20%
		FRAX (ajustado à dose de GC) para risco de fratura da anca ≥3%

ACR: *American College of Rheumatology*; DMO: Densidade mineral óssea; GC: Glucocorticoides; GIOP: Osteoporose induzida por glucocorticoides; FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*.

Objetivos

Objetivos gerais

Pretende-se, com este estudo, avaliar as estratégias de prevenção e tratamento utilizadas na GIOP e contribuir para a reflexão sobre a necessidade de criar recomendações nacionais para o tratamento da mesma.

Objetivos específicos

Tendo as recomendações da ACR como referência, definiu-se como objetivo específico avaliar o protocolo implementado no tratamento de doentes com GIOP na consulta de reumatologia na Unidade de Saúde Local da Guarda (ULSG). Pretendeu-se identificar, nomeadamente:

- A proporção de doentes tratados para a GIOP de acordo com as recomendações da ACR de 2017 (tratamento adequado);
- A proporção de doentes com indicação para tratamento da GIOP e sem terapêutica adequada, segundo as recomendações da ACR de 2017 (subtratamento);

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

- A proporção de doentes sob terapêutica para a GIOP e sem indicação para tratamento, segundo as recomendações da ACR de 2017 (sobretreamento);
- Fatores associados à prescrição do tratamento farmacológico da GIOP.

Materiais e métodos

Desenho do estudo e critérios de inclusão

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo em doentes seguidos em consulta externa de reumatologia na ULSG, entre 1 de junho de 2019 e 31 de dezembro de 2019. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Doentes com patologia inflamatória reumática: artrite reumatoide, espondilartrite, artrite psoriática, lúpus eritematoso sistémico (LES), gota, polimialgia reumática, síndrome de Sjögren, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, síndrome antifosfolípídica, esclerose sistémica, dermatomiosite, polimiosite, vasculite, doença de Behçet e artrite idiopática juvenil;
- Doentes sob terapêutica com GC durante, pelo menos, 3 meses;
- Doentes sob terapêutica diária $\geq 2,5$ mg de prednisona ou equivalentes.

Excluíram-se do estudo doentes com diagnóstico prévio de OP.

Através de registos clínicos foram recolhidos os seguintes dados:

- Sociodemográficos;
- Tipo de doença reumática;
- Tipo de GC prescrito, dose diária, duração do tratamento e dose cumulativa;
- Prescrição de fármacos modificadores de doença reumática (DMARD);
- DMO obtida através de absorsiometria radiológica de dupla energia (DEXA);
- Dados antropométricos (estatura e peso);
- História pessoal e familiar de fratura óssea de fragilidade;
- Consumo de tabaco;
- Consumo de álcool;
- Causas de OP secundária.

Avaliação do risco de fratura óssea de fragilidade

A ACR classifica distintamente os doentes com <40 anos e os doentes com ≥ 40 anos quanto ao risco de fratura óssea de fragilidade (tabela 1). (2) Para os primeiros, o risco foi avaliado com base na história prévia de fratura óssea, valor de DMO (se disponível) e dose e duração do tratamento com GC. Para os doentes com ≥ 40 anos, determinou-se o risco através da ferramenta FRAX para Portugal (disponível em <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=53>). O valor obtido foi ajustado

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

para doses de equivalentes de prednisona $\geq 7,5$ mg/dia, multiplicando-se por 1,15 para fratura major e por 1,2 para fratura da anca, de acordo com as recomendações da ACR. Quando disponível, o cálculo do FRAX incluía o valor da DMO mais recente.

Avaliação da adequação do tratamento da GIOP e preditores de prescrição

A partir de processos clínicos, foram recolhidos dados sobre a prevenção e tratamento da GIOP, nomeadamente prescrições não farmacológicas e farmacológicas. Consideraram-se prescrições não farmacológicas a recomendação da prática de exercício físico, a cessação tabágica, a redução do consumo de bebidas alcoólicas, a manutenção de um peso adequado e a otimização da ingestão de cálcio e de vitamina D. De acordo com a prescrição de suplementação de cálcio e de vitamina D, foi calculada a dose diária e o tempo de tratamento destes. O tratamento farmacológico com ácido alendrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, teriparatida, raloxifeno e denosumab foi registado, bem como as respetivas doses diárias e a duração do tratamento.

Através da revisão das recomendações da ACR de 2017, avaliou-se individualmente a adequação do tratamento da GIOP:

- Foram considerados adequadamente tratados os doentes que, segundo as recomendações da ACR, tinham indicação para realização de tratamento farmacológico e o mesmo tinha sido prescrito;
- Foram considerados subtratados os doentes que, segundo as recomendações da ACR, tinham indicação para realização de tratamento farmacológico e o mesmo não tinha sido prescrito;
- Foram considerados sobretratados os doentes que, segundo as recomendações da ACR, não tinham indicação para realização de tratamento farmacológico e o mesmo tinha sido prescrito;

Por fim, identificaram-se preditores de prescrição de tratamento farmacológico para a GIOP.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi feita através do programa *Statistical Package for the Social Sciences 25* (SPSS®), incluindo análise descritiva e inferencial.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

A amostra foi agrupada em doentes com <40 anos e em doentes com ≥40 anos. Uma análise descritiva foi realizada para o primeiro grupo e, para o segundo, análise descritiva e inferencial. A análise descritiva das variáveis contínuas foi reportada como média ± desvio padrão, se distribuída normalmente, ou mediana e quartis se distribuição não-normal. A análise descritiva das variáveis categóricas foi reportada com frequências ou proporções. Realizaram-se testes não paramétricos para comparação de grupos: teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado, para variáveis categóricas. A análise descritiva e inferencial foi feita agrupando-se a amostra por cut-offs de doses de equivalentes de prednisona diferentes: 5mg de equivalentes de prednisona e 7,5mg de equivalentes de prednisona por dia.

Um gráfico de barras foi construído com proporções para variáveis categóricas e médias e medianas para variáveis contínuas. Fez-se comparação de proporções entre o grupo de doentes tratados e o de doentes não tratados através do método de Clopper-Pearson com um intervalo de confiança exato de 95%.

Uma árvore de classificação de múltiplas variáveis foi usada para identificar fatores associados à prescrição de tratamento farmacológico da GIOP em doentes com ≥40 anos. O índice de Gini foi usado para definir critérios de partição e medição da impureza dos nós. As variáveis incluíram idade, sexo, dose diária de GC, tempo de uso de GC, dose cumulativa de GC, tratamento prévio com GC, história de artrite reumatoide, história de fratura de fragilidade, história familiar de fratura de fragilidade, IMC, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, pontuação FRAX para fratura major e da anca, cut-offs de pontuação FRAX para fratura major (<7%, 7-11%, ≥11%, <10% e ≥10%) e da anca (<1%, ≥1%, <2%, 2-3%, ≥3%) e cut-offs de T-scores de DMO ($\leq -2,5$, $-2,5$ a -1 e > -1) para coluna vertebral, fémur total e colo do fémur.

Questões éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da ULSG (Anexo I).

Resultados

Características da amostra

Entre 1 de junho de 2019 e 31 de dezembro de 2019, 676 doentes foram seguidos em consulta externa de reumatologia na USLG, dos quais 103 foram incluídos no estudo (figura 4).

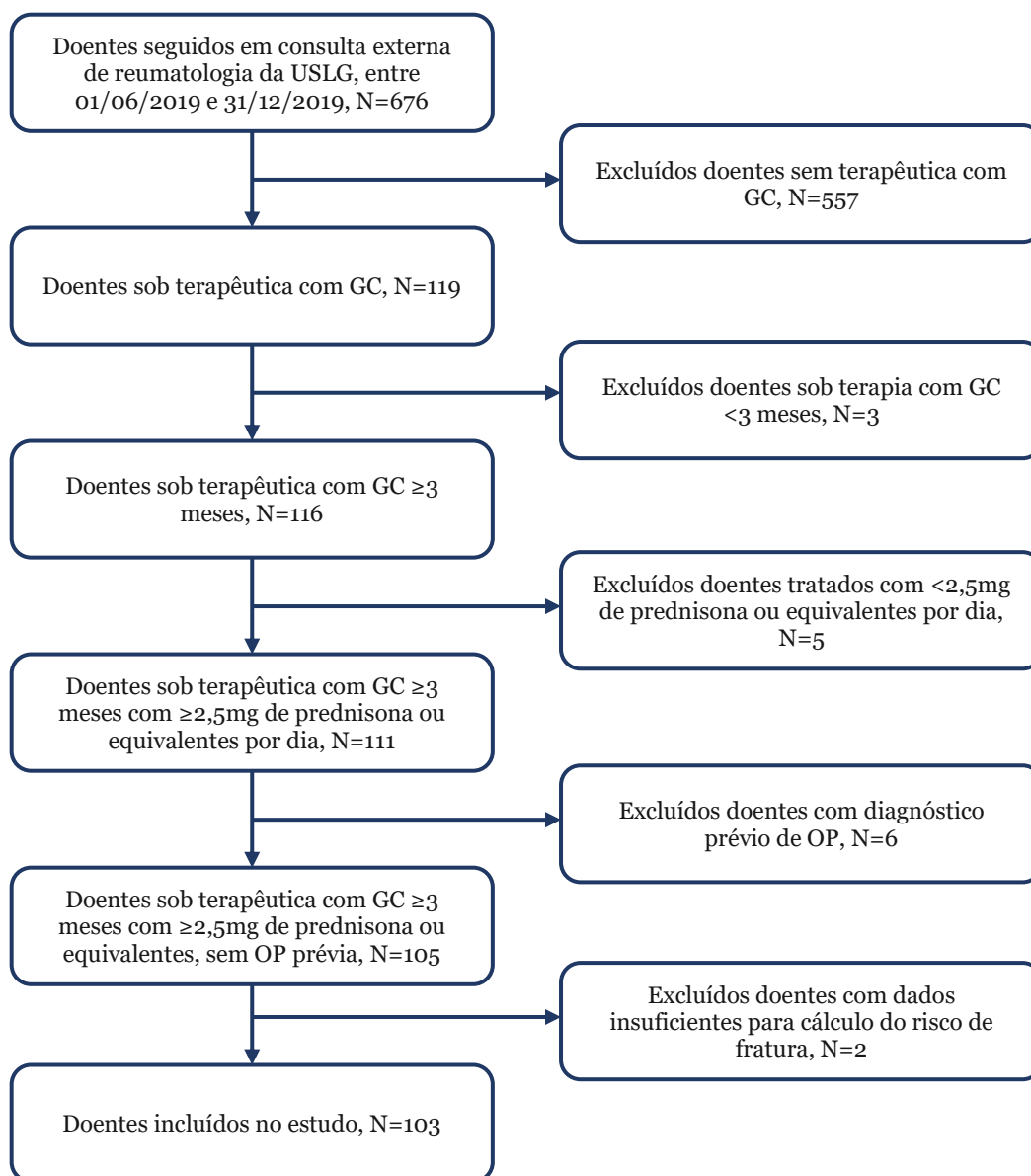


Figura 4 Diagrama de fluxo do estudo. Seiscentos e setenta e seis doentes foram seguidos em consulta externa de reumatologia da Unidade de Saúde Local da Guarda entre 01/06/2019 e 31/12/2019. Destes, 111 encontravam-se sob terapêutica com glucocorticoides durante ≥ 3 meses e numa dose ≥ 2,5mg/dia. Oito doentes foram excluídos por terem diagnóstico prévio de osteoporose ou por não estarem disponíveis dados suficientes para o cálculo do risco de fratura. Um total de 103 doentes foi incluído no estudo. GC: Glucocorticoides; OP: Osteoporose; USLG: Unidade de Saúde Local da Guarda.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

Na tabela 2 encontra-se a caracterização demográfica e clínica da amostra. A idade média era de 60,9 ($\pm 13,3$) anos e 52 doentes (49,5%) tinham artrite reumatoide. Os doentes eram maioritariamente do sexo feminino (68%) e caucasianos (98,1%).

Tabela 2 Caracterização demográfica e clínica da amostra.

N	103
Idade (anos), média (DP)	60,9 (13,3)
Sexo feminino, n (%)	70 (68,0)
Raça, n (%)	
Caucasiana	101 (98,1)
Negra	2 (1,9)
IMC (kg/m ²), média (DP)	26,5 (4,1)
Equivalentes de prednisona (mg/dia), mediana (Q1; Q3)	5,0 (4,2; 7,1)
Duração do tratamento (meses), mediana (Q1; Q3)	13,0 (7,3; 23,5)
Dose cumulativa de equivalentes de prednisona (g), mediana (Q1; Q3)	2,1 (1,1; 4,2)
Tratamento prévio com GC, n (%)	34 (33,0)
Fratura de fragilidade prévia, n (%)	13 (12,6)
Consumo de tabaco, n (%)	
Fumador	8 (7,8)
Ex-fumador	1 (1,0)
Consumo de 3 ou mais bebidas alcoólicas diárias, n (%)	4 (3,9)
História familiar de fratura de fragilidade, n (%)	6 (5,8)
FRAX (fratura major), mediana (Q1; Q3)	6,2 (4,1; 9,9)
FRAX (fratura da anca), mediana (Q1; Q3)	1,6 (0,7; 4,3)
Prescrição de DEXA, n (%)	59 (57,3)
Risco de fratura óssea de acordo com a classificação da ACR	
Baixo	42 (40,8)
Moderado	31 (30,1)
Alto	30 (29,1)

ACR: *American College of Rheumatology*; DEXA: Absorsimetria radiológica de dupla energia; DP: Desvio padrão; FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*; GC: Glucocorticoides; IMC: Índice de Massa Corporal; Q1: Primeiro quartil; Q3: Terceiro quartil.

A figura 5 mostra a distribuição percentual da amostra por patologia reumática. Sessenta e sete (65%) estavam medicados com prednisolona, 20 (19,4%) com deflazacorte, 9 (8,7%) com prednisona e 7 (6,8%) com metilprednisolona.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

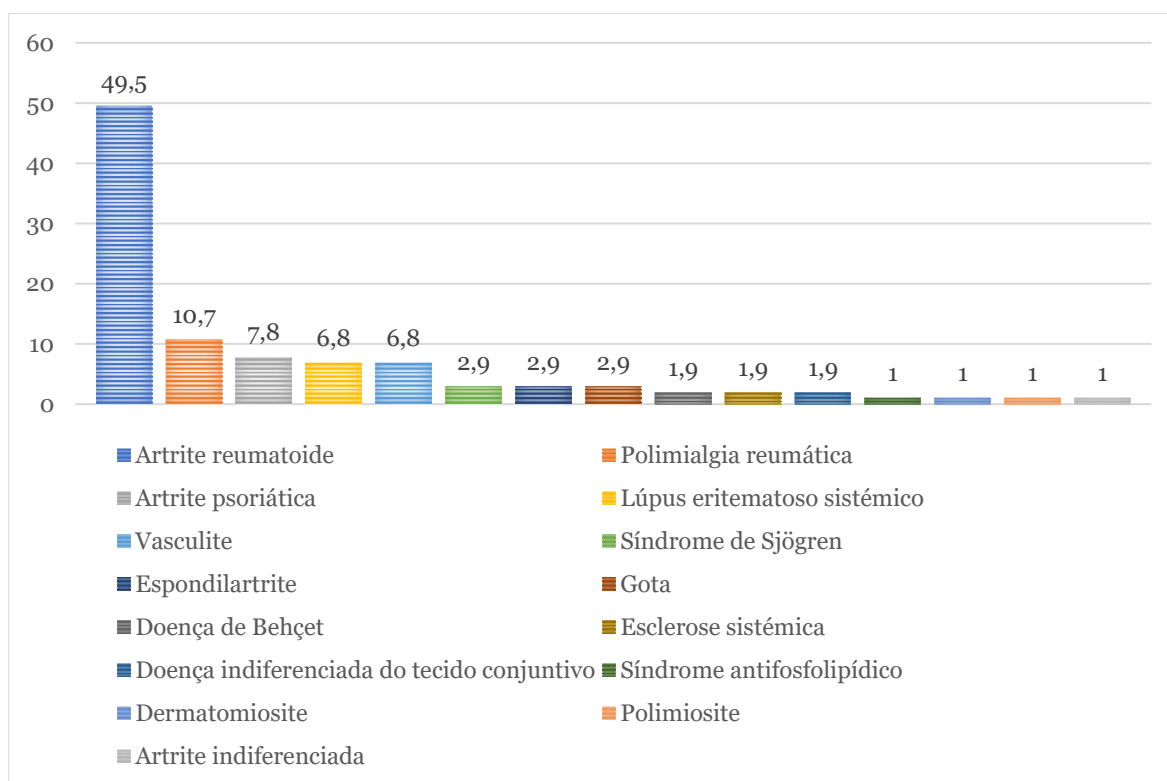


Figura 5 Distribuição percentual dos doentes incluídos no estudo por patologia reumática.

Doentes com menos de 40 anos

Sete dos 103 doentes (6,8%) tinham <40 anos. A sua caracterização demográfica e clínica encontra-se resumida na tabela 3. Nenhum destes doentes tinha história de fratura de fragilidade, tinha feito tratamento prévio com GC, era fumador ou consumia 3 ou mais bebidas alcoólicas diariamente. A nenhum foi avaliada a DMO por DEXA. Não tinha sido prescrito tratamento farmacológico da GIOP a nenhum. Segundo as recomendações da ACR, 1 doente tinha indicação para realizar tratamento farmacológico da GIOP, embora o mesmo não lhe tivesse sido prescrito. Tratava-se de um doente com risco de fratura moderado por se encontrar medicado com $\geq 7,5$ mg de equivalentes de prednisona durante ≥ 6 meses. Foi, por isso, considerado subtratado. Os restantes 6 doentes não tinham indicação para realizar tratamento farmacológico, não lhes tendo sido prescrito. Três doentes tratados com ≥ 5 mg de equivalentes de prednisona faziam suplementação com cálcio e 4 com vitamina D.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

Tabela 3 Caracterização demográfica, clínica e do tratamento instituído em doentes com <40 anos, subdivididos pelos cut-offs das doses de equivalentes de prednisona (5mg/dia e 7,5mg/dia).

	Total	<5mg	≥5mg	<7,5mg	≥7,5mg
N (%)	7 (100)	2 (28,6)	5 (71,4)	5 (71,4)	2 (28,6)
Idade (anos), mediana	38	39,0	35	38,0	28,0
Sexo feminino, n (%)	5 (71,4)	0 (0,0)	3 (60,0)	5 (100)	1 (50,5)
Raça, n (%)					
Caucasiana	6 (85,7)	2 (28,6)	4 (80,0)	4 (80,0)	2 (100)
Negra	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
IMC (kg/m ²), mediana	26,8	25,3	26,8	24,8	29,3
Equivalentes de prednisona (mg/dia), mediana	6,1	3,0	7,1	5,0	8,7
Duração do tratamento (meses), mediana	16	12,5	36	16,0	21,7
Dose cumulativa de equivalentes de prednisona (g), mediana	2,7	1,3	5,0	1,4	3,8
História familiar de fratura de fragilidade, n (%)	1 (14,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Artrite reumatoide, n (%)	5 (71,4)	2 (100)	3 (60,0)	4 (80,0)	1 (50,0)
Suplementação com cálcio, n (%)	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	1 (50,0)
Dose de cálcio (mg), mediana	0	-	999,0	0	499,5
Suplementação com vitamina D, n (%)	4 (57,1)	0 (0,0)	4 (80,0)	3 (60,0)	1 (50,0)
Dose de vitamina D (UI), mediana	400,0	-	746,7	400	499,5

GC: Glucocorticoides; IMC: Índice de massa corporal; UI: Unidades internacionais.

Doentes com 40 anos ou mais

Caracterização clínica e demográfica

Dos 103 doentes incluídos no estudo, 96 (93,2%) tinham ≥40 anos. A sua caracterização demográfica e clínica encontra-se resumida na tabela 4. Para ambos os cut-offs de doses de equivalentes de prednisona, os doentes mais jovens estavam tratados com doses de GC mais altas (p -value <0,005). Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto ao sexo, IMC, duração do tratamento com GC, dose cumulativa de GC, história de fratura de fragilidade, história familiar de fratura de fragilidade, história de artrite reumatoide, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e pontuação FRAX.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

Tabela 4 Caracterização demográfica e clínica dos doentes com ≥ 40 anos incluídos no estudo, subdivididos pelos cut-offs das doses de equivalentes de prednisona (5mg/dia e 7,5mg/dia).

	Total	<5mg	≥ 5 mg	p-value	<7,5mg	$\geq 7,5$ mg	p-value
N (%)	96 (100)	29 (30,2)	67 (69,8)	-	73 (76,0)	23 (23,9)	-
Idade (anos), média (DP)	63,0 (11,0)	66,3 (8,9)	61,8 (11,6)	0,032	64,6 (10,3)	58,0 (11,9)	0,012
Sexo feminino, n (%)	65 (67,7)	19 (65,5)	46 (68,7)	0,814	49 (64,4)	18 (78,3)	0,307
Raça, n (%)							
Caucasiana	95 (99,0)	28 (96,6)	67 (100)	0,302	72 (98,6)	23 (100)	>0,99
Negra	1 (1,0)	1 (3,4)	0 (0,0)		1 (1,4)	0 (0,0)	
IMC (kg/m ²), média (DP)	26,5 (4,2)	27,5 (4,8)	26,0 (3,8)	0,105	26,8 (4,2)	25,5 (3,9)	0,197
Equivalentes de prednisona (mg/dia), mediana (Q1; Q3)	5,0 (4,2; 7,1)	3,4 (2,5; 4,1)	5,0 (5,0; 7,5)	<0,001	5,0 (3,7; 5,0)	7,5 (7,5; 15,0)	<0,001
Duração do tratamento, mediana (Q1; Q3)	13,0 (7,3; 23,5)	19,0 (9,5; 35,5)	12,0 (7,0; 19,0)	0,051	14,0 (8,0; 27,5)	12,0 (6,0; 19,0)	0,175
Dose cumulativa de equivalentes de prednisona (g), mediana (Q1; Q3)	2,2 (1,1; 4,2)	1,9 (1,0; 3,4)	2,6 (1,2; 4,5)	0,158	1,9 (1,1; 3,9)	2,7 (1,5; 6,3)	0,139
Tratamento prévio com GC, n (%)	34 (35,4)	11 (37,9)	23 (34,3)	0,819	26 (35,0)	8 (34,8)	>0,99
Fratura de fragilidade prévia, n (%)	13 (13,5)	3 (10,3)	10 (14,9)	0,748	10 (13,7)	3 (13,0)	>0,99
Consumo de tabaco, n (%)							
Fumador	8 (8,3)	3 (10,3)	5 (7,5)	0,279	6 (8,2)	2 (8,7)	>0,99
Ex-fumador	1 (1,0)	1 (3,4)	0 (0,0)		1 (1,4)	0 (0,0)	
Consumo de 3 ou mais bebidas alcoólicas diárias, n (%)	4 (4,2)	3 (10,3)	1 (1,5)	0,081	4 (5,5)	0 (0,0)	0,569
Artrite reumatoide, n (%)	46 (47,9)	10 (34,5)	36 (53,7)	0,119	36 (49,3)	10 (43,5)	0,642
História familiar de fratura de fragilidade, n (%)	5 (5,2)	1 (3,4)	4 (6,0)	>0,99	3 (4,1)	2 (8,7)	0,590
FRAX (fratura major), mediana (Q1; Q3)	6,2 (4,1; 9,9)	6,2 (4,4; 14,0)	6,2 (4,0; 8,7)	0,398	6,6 (4,3; 10,1)	4,9 (2,4; 8,7)	0,216
FRAX (fratura da anca), mediana (Q1; Q3)	1,6 (0,7; 4,3)	1,8 (0,9; 5,9)	1,4 (0,7; 3,9)	0,162	1,7 (0,9; 4,5)	0,8 (0,4; 3,5)	0,071

DP: Desvio padrão; FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*; GC: Glucocorticoides; IMC: Índice de massa corporal; Q1: Primeiro quartil; Q3: Terceiro quartil.

Adequação do tratamento da GIOP e preditores de prescrição

Na tabela 5 resume-se o tratamento da GIOP dos doentes com ≥ 40 anos. Mais de metade fazia suplementação com cálcio e vitamina D (56,3% e 66,7%, respetivamente). O tratamento farmacológico da GIOP tinha sido prescrito a 20 (20,8%) dos doentes. Segundo as recomendações da ACR, os mesmos tinham indicação para tal, tendo, por isso, sido considerados adequadamente tratados. A 11 foi prescrito ácido alendrónico, a 5 ácido zoledrónico e a 4 denosumab. A 39 (40,6%) doentes que tinham indicação para realizar tratamento farmacológico da GIOP, segundo as recomendações da ACR, não tinha sido

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

prescrito nenhum fármaco, considerando-se subtratados. Dos 13 doentes que tinham história de fratura de fragilidade, 7 (53,8%) estavam tratados farmacologicamente. Não se identificaram casos de prescrição de tratamento farmacológico estando o mesmo não indicado (sobretreamento).

Tabela 5 Suplementação e tratamento farmacológico dos doentes com ≥ 40 anos por cut-offs de doses de equivalentes de prednisona.

	Total	<5mg	≥ 5 mg	<i>p</i> -value	<7,5mg	$\geq 7,5$ mg	<i>p</i> -value
<i>N</i> (%)	96 (100)	29 (30,2)	67 (69,8)	-	73 (76,0)	23 (23,9)	-
Suplementação com cálcio, <i>n</i> (%)	54 (56,3)	16 (55,2)	39 (56,5)	>0,99	39 (52,0)	16 (69,6)	0,157
Dose de cálcio (mg), mediana (Q1; Q3)	1000,0 (0,0; 1250,0)	1250,0 (0,0; 1250,0)	999,0 (0,0; 1250,0)	0,823	600,0 (0,0; 1250,0)	1250,0 (0,0; 1250,0)	0,092
Suplementação com vitamina D, <i>n</i> (%)	64 (66,7)	18 (62,1)	48 (69,6)	0,487	48 (64,0)	18 (78,3)	0,309
Dose de vitamina D (UI), média (DP)	418,2 (381,6)	358,3 (351,4)	445,8 (388,3)	0,314	389,7 (362,5)	518,3 (418,7)	0,150
Tratamento farmacológico recomendado e prescrito, <i>n</i> (%)	20 (20,8)	5 (17,2)	16 (23,2)	0,598	18 (24,0)	3 (13,0)	0,386
Tratamento farmacológico recomendado e não prescrito, <i>n</i> (%)	39 (40,6)	15 (51,7)	24 (35,8)	0,177	32 (43,8)	7 (30,4)	0,332
Tratamento farmacológico não recomendado e prescrito, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-

DP: Desvio padrão; Q1: Primeiro quartil; Q3: Terceiro quartil; UI: Unidades internacionais.

A figura 6 mostra os fatores associados à prescrição de tratamento farmacológico da GIOP. Os doentes tratados tinham idade mais avançada [69,9 ($\pm 8,9$) vs. 61,2 ($\pm 10,8$), *p*-value 0,001], uma pontuação de FRAX para fratura major mais alta [11,6 (Q1: 6,3; Q3: 17,8) vs. 5,4 (Q1: 3,7; Q3: 7,9), *p*-value <0,001], uma pontuação de FRAX para fratura da anca mais alta [4,8 (Q1: 1,9; Q3: 7,3) vs. 1,2 (Q1: 0,6; Q3: 2,3), *p*-value <0,001] e maior número de fraturas de fragilidade prévias [6 (35%) vs. 70 (7,9%), *p*-value 0,005]. Não se encontraram diferenças quanto ao IMC, dose diária de GC, dose cumulativa de GC, tratamento prévio com GC, sexo, história familiar de fratura de fragilidade, história de artrite reumatoide, consumo de tabaco e consumo de bebidas alcoólicas.

Quanto à realização de DEXA para avaliação da DMO, os doentes com idade mais avançada eram os que tinham um maior número de requisições [66,5 ($\pm 10,2$) vs. 57,4 ($\pm 9,9$), *p*-value <0,001]. Ter uma requisição para a realização de DEXA estava associado à prescrição de tratamento farmacológico da GIOP [18 (30,5%) vs. 2 (5,4%), *p*-value 0,004].

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

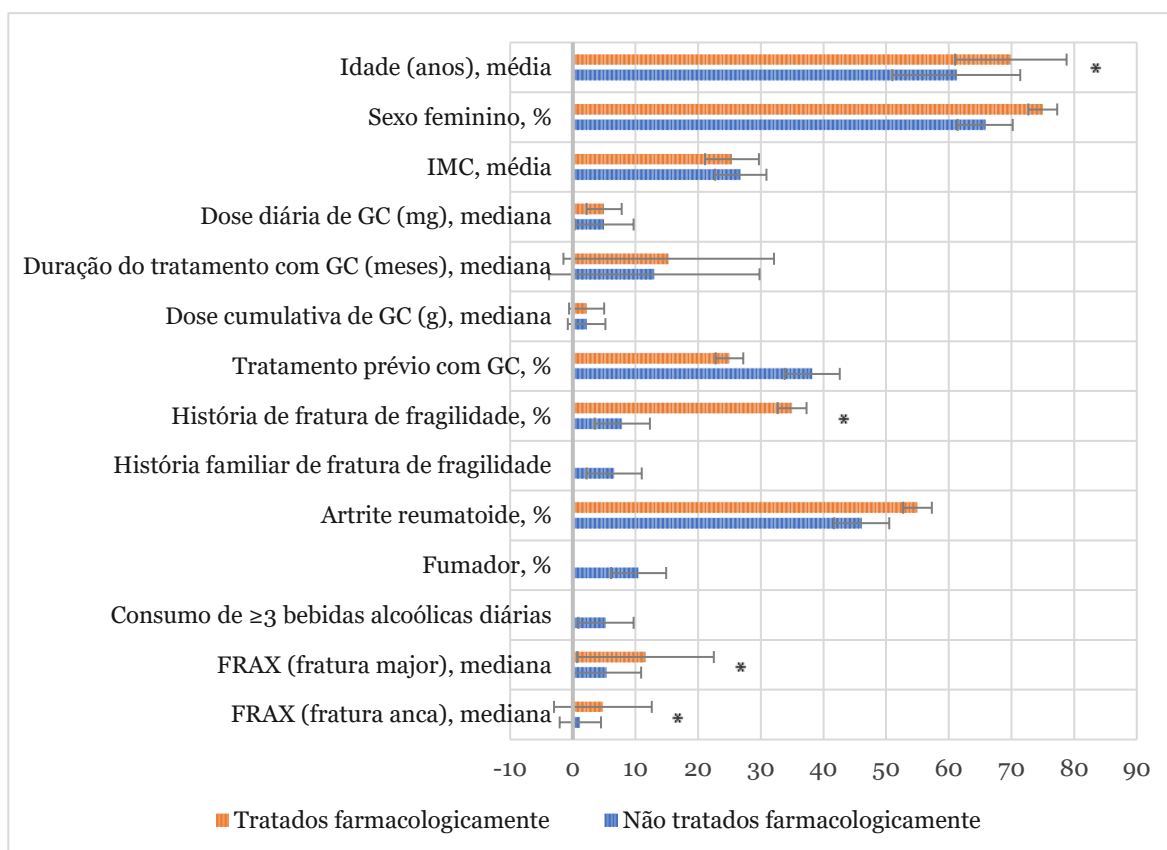


Figura 6 Fatores associados à prescrição de tratamento farmacológico nos doentes com ≥ 40 anos incluídos no estudo. As barras correspondem à média e mediana para variáveis numéricas e a percentagens para variáveis categóricas. As barras de erro foram calculadas com base no desvio padrão, no intervalo interquartil e através do método de Clopper-Pearson, com um intervalo de confiança exato de 95%. Os fatores associados à prescrição do tratamento eram a idade mais avançada, uma pontuação FRAX para fratura maior mais alta, uma pontuação FRAX para fratura da anca mais alta e história de fratura de fragilidade.

GC: Glucocorticoides; IMC: Índice de massa corporal; FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

A árvore de classificação identificou 2 fatores associados à prescrição de tratamento farmacológico da GIOP (figura 7). Ter uma probabilidade de fratura da anca $\geq 3\%$, calculada pelo FRAX, era o principal determinante (46,4% vs. 10,3%). Entre os doentes com um risco de fratura da anca $< 3\%$, ter um T-score de DMO vertebral $< -2,1$ era o principal fator associado à prescrição (44,4% vs. 5,1%).

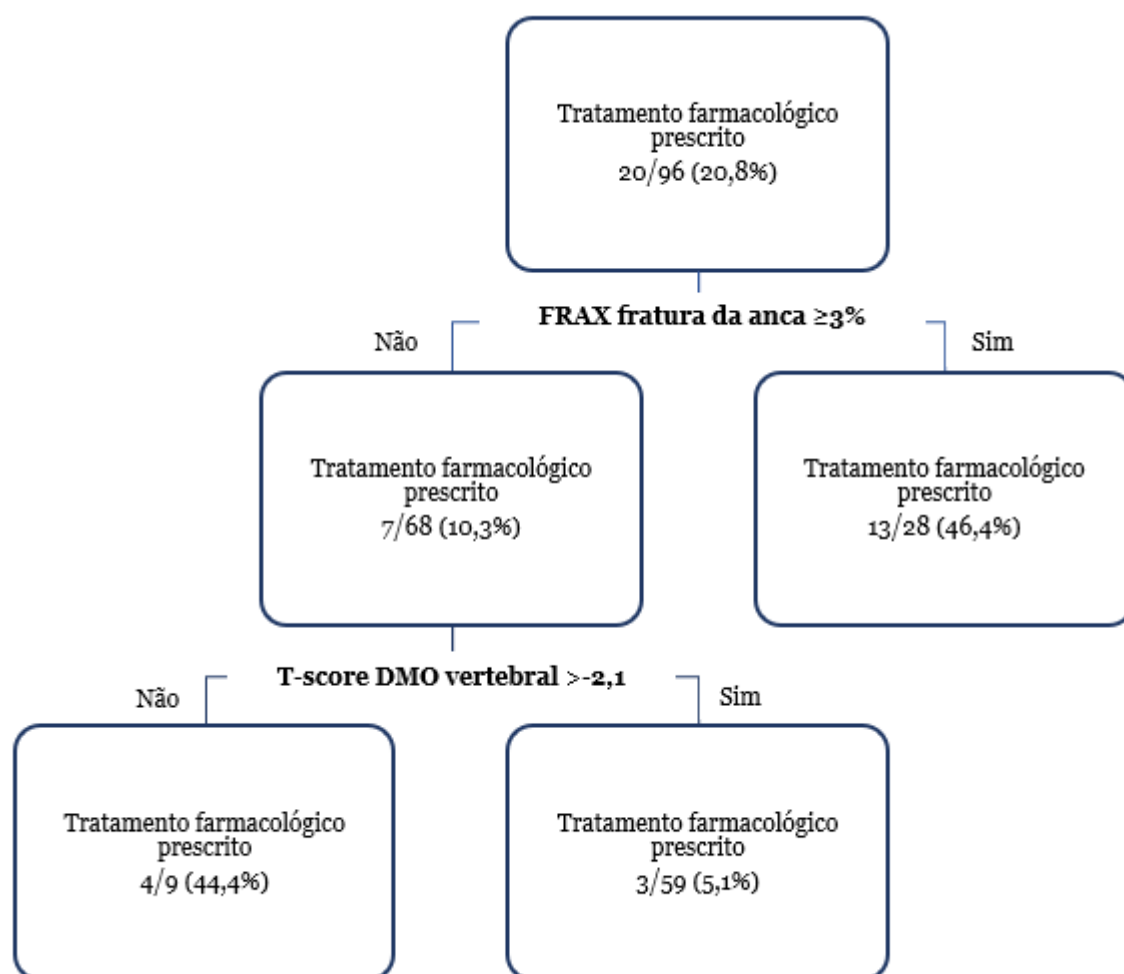


Figura 7 Árvore de classificação de fatores associados à prescrição de tratamento farmacológico da GIOP em doentes com ≥ 40 anos. Ter uma probabilidade de fratura da anca $\geq 3\%$, calculada pelo FRAX, era o principal fator associado à prescrição (46,4% vs. 10,3%). Para um risco de fratura $< 3\%$, um T-score de DMO vertebral $< -2,1$ era determinante na prescrição (44,4% vs. 5,1%).

DMO: Densidade mineral óssea; FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*.

Discussão

Tal como a ACR define categorias de risco para fratura óssea de fragilidade diferentes para indivíduos com <40 anos e com ≥ 40 anos, optou-se por fazer uma análise independente da amostra para os dois grupos.

Apenas 7 dos 103 doentes incluídos no estudo tinham <40 anos, um número que reflete a evolução da medicina no tratamento das doenças inflamatórias reumatológicas, nomeadamente os DMARD. São doentes com menos tempo de doença e com uma duração de tratamento com GC inferior aos que têm idade mais avançada. Apenas 1 dos 7 foi considerado subtratado para a GIOP. Tratava-se de uma doente do sexo feminino, medicada com $>7,5\text{mg}/\text{dia}$ de GC durante >6 meses, o que a classificava como tendo risco moderado de fratura segundo as recomendações da ACR. Por um lado, estudos sobre a eficácia do tratamento da OP em doentes com <40 anos são escassos. (1,9) Por outro lado, sabe-se que os bifosfonatos e a teriparatida atravessam a placenta e devem ser usados com precaução e segundo juízo clínico individualizado em mulheres pré-menopáusicas. (1,6,17,18) A decisão de não tratar esta doente pode ter-se relacionado com estes factos. Realça-se, portanto, a necessidade de realizar mais estudos sobre o tratamento GIOP em indivíduos com <40 anos, incluindo as opções farmacológicas, a sua eficácia e segurança em mulheres em idade fértil. A ACR recomenda a otimização da ingestão de cálcio e de vitamina D para todos os doentes tratados com GC durante ≥ 3 meses, numa dose $\geq 2,5\text{mg}/\text{dia}$, independentemente do risco de fratura óssea associado e da idade. Entre os doentes com <40 anos, 3 faziam suplementação com cálcio e 4 com vitamina D.

Dos 96 doentes com ≥ 40 anos incluídos no estudo, 59 (61,5%) tinham indicação para fazer tratamento farmacológico da GIOP. Destes, 39 (66,1%) foram considerados como estando subtratados. Segundo as recomendações da ACR de 2017, estes doentes tinham um risco moderado ou alto de fratura de fragilidade, preconizando-se a prescrição de um bifosfonato, denosumab ou teriparatida. Esta proporção de doentes põe em evidência o facto de a GIOP ser ainda uma patologia largamente subdiagnosticada e subtratada. (1–3) A nenhum doente sem indicação para tratamento farmacológico foi feita a prescrição do mesmo. Os principais fatores associados à prescrição farmacológica eram a idade, a pontuação obtida no FRAX para fratura major e da anca e ter fratura de fragilidade prévia.

Outros autores procuraram avaliar a adequação da prevenção e tratamento da GIOP, com resultados sobreponíveis aos encontrados nesta coorte. Num estudo com 203 doentes com LES, medicados com $\geq 7,5\text{mg}/\text{dia}$ de GC durante ≥ 3 meses, 36% tinham indicação para fazer tratamento com bifosfonatos, embora tivessem sido prescritos a apenas 25%. Também a idade mais avançada e uma pontuação de FRAX mais alta se relacionavam com a prescrição de bifosfonatos para o tratamento da GIOP. Adicionalmente, os autores deste

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

estudo identificaram 10% de doentes sobretratados farmacologicamente. (19) Num estudo norte-americano com mulheres pós-menopáusia e homens com ≥ 50 anos tratados cronicamente com GC, 64,9% e 51,9%, respetivamente, tinham indicação para tratamento farmacológico da GIOP. No entanto, apenas 28,4% das mulheres e 9,7% dos homens se encontravam adequadamente tratados, segundo as recomendações a ACR de 2010. (20) Numa coorte francesa de doentes com artrite reumatoide medicados com GC, seguida entre 2004 e 2016, verificou-se que apenas metade estava tratada para a GIOP. Esta proporção era menor do que seria adequado segundo as recomendações daquele país. (21)

A análise dos dados através da árvore de classificação identificou, como os fatores determinantes da prescrição de tratamento farmacológico da GIOP, uma pontuação FRAX para fratura da anca $\geq 3\%$ e um T-score de DMO vertebral $< -2,1$. Por um lado, estes resultados evidenciam a disparidade entre as recomendações da ACR de 2017 e o tratamento da GIOP na prática clínica. Por outro, refletem aquilo que são as recomendações portuguesas para a prevenção e tratamento da OP primária. Estas indicam a realização de tratamento farmacológico nas seguintes condições:

- História de ≥ 1 fratura de fragilidade da anca ou ≥ 1 fratura de fragilidade vertebral sintomática;
- História de ≥ 2 fraturas de fragilidade, independentemente do local de fratura;
- Pontuação obtida no FRAX para fratura major $\geq 11\%$ ou $\geq 3\%$ para fratura da anca, sem DMO avaliada por DEXA;
- Pontuação obtida no FRAX para fratura major $\geq 9\%$ ou $\geq 2,5\%$ para fratura da anca, com DMO avaliada por DEXA.

A avaliação do risco através do FRAX que resulte numa probabilidade de fratura major entre 7-9% e de fratura da anca entre 2-3% preconiza a avaliação da DMO por DEXA e reavaliação do risco. (12,22) Embora estas recomendações reconheçam os GC como um fator de risco importante para a OP, carecem de orientações clínicas relativamente à sua gestão. De facto, em Portugal, não existem recomendações específicas para a prevenção e tratamento da GIOP. Na ausência das mesmas, a abordagem à prevenção e tratamento da GIOP parece seguir as recomendações para a prevenção e tratamento da OP primária, questionando-se a sua adequação.

Quando agrupados por cut-offs de equivalentes de prednisona (5mg/dia e 7,5mg/dia), os doentes mais jovens estavam tratados com doses de GC mais altas. Por um lado, a idade mais jovem pode estar associada a um diagnóstico de doença mais recente e, portanto, a uma fase mais precoce do tratamento. Por outro lado, as doses mais altas de GC podem representar o tratamento de doenças clinicamente mais ativas naquele grupo.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

A presença de contraindicações para o tratamento farmacológico da GIOP deve ser considerada na análise do número de doentes subtratados. De facto, o uso de bifosfonatos e de teriparatida, em particular, deve ser evitado em indivíduos com doença renal crónica, doença cardiovascular e patologias que cursam com alterações do metabolismo do cálcio. (11)

Tendo em conta os potenciais efeitos adversos do uso de bifosfonatos, como a osteonecrose da mandíbula e a fratura atípica do fémur, alguns autores recomendam uma pausa no tratamento (*drug holiday*) após 3-5 anos, em doentes sem história de fratura de fragilidade e com um T-score de DMO $>-2,5$. (22,23) Os doentes que se encontravam em *drug holiday* podem, no entanto, ter sido considerados como não farmacologicamente tratados, uma vez que os dados sobre a pausa terapêutica nem sempre se encontravam disponíveis nos ficheiros clínicos. A não prescrição de tratamento farmacológico para a GIOP, quando indicada, também pode ser justificada pela rejeição do tratamento pelos doentes, informação essa por vezes não incluída nos registos.

Embora considerável, a proporção de doentes classificados como subtratados poderá ser menor do que aquela que se encontraria numa amostra de doentes com patologia não reumática. Sendo uma das áreas de intervenção da reumatologia o diagnóstico e o tratamento da OP, é expectável uma maior sensibilidade para a identificação da GIOP e a sua gestão. De facto, alguns autores concluem que a probabilidade de um doente com GIOP ser diagnosticado e tratado é maior quando avaliado por um reumatologista do que por outro especialista. (24,25) A realização de estudos semelhantes em doentes portugueses tratados cronicamente com GC por outras especialidades médicas seria, por isso, pertinente na análise das práticas de prevenção e tratamento da GIOP.

A proporção de doentes com ≥ 40 anos que se encontrava sob suplementação de cálcio e de vitamina D era, respetivamente, de 56,2% e 66,7%. Embora os registos clínicos incluíssem sistematicamente a informação sobre a suplementação dos doentes com estes nutrientes, as recomendações clínicas para aumentar a ingestão de cálcio e vitamina D e o tempo de exposição solar nem sempre eram registadas. A prescrição de suplementação era maioritariamente feita quando clinicamente se julgava que a ingestão de cálcio na alimentação era insuficiente. Além disso, o uso de suplementos de cálcio parece estar associado a efeitos adversos gastrointestinais, tais como dispepsia e obstipação, que podem resultar na sua suspensão. (26,27) Nas consultas recomendavam-se outras medidas não farmacológicas, como a prática de exercício físico, a manutenção de um peso adequado, a cessação tabágica e a redução do consumo de álcool. Contudo, estas não eram registadas sistematicamente nos processos, tratando-se de um viés de registo.

A adesão ao tratamento tem também um papel importante na gestão da doença, não podendo ser ignorada a sua implicação na real adequação do tratamento da GIOP. No caso

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

dos bifosfonatos orais, uma revisão sistemática publicada em 2019 concluiu que a adesão ao tratamento é subótima e tende a reduzir com o tempo. (28) Embora a adesão ao tratamento seja questionada e registada nos processos clínicos, a informação dada pelos doentes pode não refletir o verdadeiro cumprimento do plano terapêutico. Idealmente, o inquérito sobre a adesão deve ser feito por outro profissional de saúde, por forma a minimizar este viés de informação e identificar a real proporção de doentes adequadamente tratados.

A estratificação da amostra por diferentes cut-offs de doses diárias de GC (5mg/dia e 7,5mg/dia) não mostrou diferenças quanto ao tratamento da GIOP. Não parece haver um consenso relativamente ao limiar de dose diária de GC a partir da qual o risco de GIOP é suficientemente elevado para se iniciar a sua prevenção e tratamento. Se, por um lado, a ACR indica uma dose de 2,5mg/dia de GC durante ≥ 3 meses como o ponto de corte, outras entidades estabelecem-no entre os 5-7,5mg/dia. A Sociedade Portuguesa de Reumatologia, numa atualização das recomendações para a prevenção, tratamento e controlo da OP primária, define os 5mg/dia de equivalentes de prednisona como a dose a partir da qual o risco de fratura óssea está aumentado. (22) Já a *European Alliance of Associations for Rheumatology*, nas suas recomendações para a gestão do tratamento com GC em indivíduos com doença reumática estabelecem um limiar $\geq 7,5$ mg/dia. (29) As diferenças entre cut-offs são notáveis e têm implicações importantes na abordagem ao doente tratado com GC, sob risco de subtratamento ou sobretratamento da GIOP.

Identificam-se algumas limitações nas recomendações da ACR. Por um lado, definem uma dose de 2,5mg/dia de equivalentes de prednisona como a dose mínima associada ao risco de GIOP, um valor consideravelmente mais baixo do que os indicados por outras recomendações. Por outro, estabelecem cut-offs diferentes para classificar o risco de fratura de fragilidade e o tratamento subsequente. Estas discrepâncias significam que o mesmo doente pode ter classificações de risco diferentes, esbatendo-se os limites do que se considera ser um tratamento adequado, subtratamento e sobretratamento. Acresce o facto de não estarem validadas para a população portuguesa. Impõe-se, portanto, a necessidade de criar recomendações para a prevenção e tratamento da GIOP, adaptadas à realidade portuguesa, pesando os seus riscos e os seus benefícios.

Este estudo foi original ao comprar a realidade do tratamento da GIOP numa coorte de vida real com recomendações de referência, abrindo discussão sobre a adequação da gestão da doença. Ao contrário de estudos semelhantes, este incluiu na sua análise doentes com todos os tipos de doenças inflamatórias reumáticas, representando de modo mais fiel a população cronicamente tratada com GC. Também a análise dos dados de acordo com diferentes cut-offs de doses de GC foi única e vantajosa para a reflexão das práticas de tratamento da GIOP em Portugal, considerando a ausência de recomendações específicas.

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

O tamanho da amostra foi uma das limitações do estudo. Desconhece-se se o alargamento do espaço temporal em que os doentes foram seguidos resultaria num maior número de participantes e uma representação mais fiel da gestão da GIOP na prática clínica. Também o pequeno número de doentes com <40 anos não permitiu tirar conclusões quanto ao tratamento da GIOP neste grupo, sendo ao mesmo tempo, um reflexo da baixa prevalência do uso de GC nesta faixa etária.

A ausência de informação relativamente às recomendações do tratamento não farmacológico nos registos clínicos dos doentes foi uma limitação para a análise da amostra. O tratamento não farmacológico é um componente importante na gestão da GIOP, nomeadamente a otimização da ingestão de cálcio e de vitamina D, e o seu registo teria enriquecido os resultados do estudo. Uma forma de melhorar o tratamento não farmacológico dos doentes tratados com GC seria a criação de panfletos informativos sobre a otimização da ingestão de cálcio e vitamina D e a importância de manter um estilo de vida saudável, a partilhar com doentes com patologia inflamatória reumática e não reumática.

Este trabalho foi o primeiro a avaliar a adequação do tratamento da GIOP naquela ULS, em doentes seguidos em consulta de reumatologia. A realização de mais estudos noutras unidades de saúde, incluindo doentes seguidos noutras especialidades, seria de exímia importância para a avaliar os padrões de tratamento da GIOP em Portugal e a sua adequação, abrindo portas à criação de recomendações adaptadas à realidade portuguesa.

Conclusão

Tendo em conta as recomendações da ACR de 2017, verificou-se que uma grande proporção de doentes com patologia inflamatória reumática medicados cronicamente com GC estavam subtratados para a GIOP. Estas recomendações têm, no entanto, algumas limitações. Se, por um lado, não estão validadas para a população portuguesa, por outro, estabelecem cut-offs de tratamento mais baixos do que aqueles usados em Portugal para a prevenção e tratamento da OP.

Verificou-se também que os doentes mais jovens estavam tratados com doses de GC mais elevadas, provavelmente em contexto de maior atividade da doença ou por doença de início mais recente, e, portanto, em fase de otimização terapêutica.

Não existem recomendações para o tratamento da GIOP em Portugal, evidenciando-se uma lacuna na gestão destes doentes. Destaca-se que 66,1% dos doentes com >40 anos, foram considerados como estando subtratados, tratando-se de uma proporção significativa. O facto de se tratarem de doentes seguidos em consulta de reumatologia, em que há uma maior sensibilidade para esta patologia, mostra a necessidade premente da criação de recomendações para o tratamento da GIOP em Portugal.

Também parece não haver um consenso sobre a dose diária de GC a partir da qual se considera clinicamente importante prevenir e tratar a GIOP. As implicações disto são, como o trabalho mostrou, uma proporção considerável de doentes subtratados.

É importante estender esta análise a outros doentes tratados cronicamente com GC com patologia inflamatória não reumática. Este grupo parece ser particularmente vulnerável ao representar uma proporção potencialmente maior de doentes subtratados para a GIOP. Incluem-se aqui, entre outros, doentes com patologia gastrointestinal, dermatológica, respiratória, entre outras.

É, portanto, necessário criar recomendações para a prevenção e tratamento da GIOP, adaptadas à população portuguesa e consensualmente usadas entre as várias especialidades médicas para garantir o melhor tratamento dos doentes tratados cronicamente com GC.

Bibliografia

1. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Vol. 1, RMD Open. BMJ Publishing Group; 2015.
2. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521–37.
3. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Mechanisms, management, and future perspectives. Vol. 1, *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* Elsevier; 2013. p. 59–70.
4. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. Vol. 17, *Current Osteoporosis Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2019. p. 1.
5. Adami G, Rahn EJ, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: from clinical trials to clinical practice. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* SAGE Publications Ltd; 2019.
6. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Vol. 61, *Endocrine.* Humana Press Inc.; 2018. p. 7–16.
7. Hsu E, Nanes M. Advances in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Vol. 24, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 411–7.
8. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. Vol. 41, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* *Endocrinol Metab Clin North Am*; 2012. p. 595–611.
9. Fraser LA, Adachi JD. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Treatment update and review. Vol. 1, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* SAGE Publications; 2009. p. 71–85.
10. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. Vol. 18, *Osteoporosis International.* *Osteoporos Int*; 2007. p. 1319–28.
11. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44.
12. Marques A, Rodrigues AM, Romeu JC, Ruano A, Barbosa AP, V E, et al. Recomendações multidisciplinares portuguesas sobre o pedido de DXA e indicação de tratamento de prevenção das fraturas de fragilidade. *Rev Port Clínica Geral.* 2016;32(6):425–41.

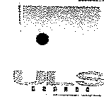
Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

13. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey E V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809–16.
14. Marques AA. FRAX® adaptation and validation for portuguese population (FRAX®-PORT) with socio-economics study and evaluation of the utility of the instrument to the patient.
15. Cooper MS. Glucocorticoid-induced osteoporosis: How best to avoid fractures. Vol. 1, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. SAGE Publications; 2010. p. 17–23.
16. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Vol. 23, *Osteoporosis International*. *Osteoporos Int*; 2012. p. 2257–76.
17. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. Vol. 2, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2003. p. 224–8.
18. Kuchuk NO, Hoes JN, Bijlsma JWJ, Jacobs JWG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An overview. Vol. 9, *International Journal of Clinical Rheumatology*. Future Medicine Ltd.; 2014. p. 311–26.
19. Sapkota S, Baig S, Hess T, O’Connell AM, Menk J, Shyne M, et al. Vitamin D and bisphosphonate therapy in systemic lupus erythematosus patients who receive glucocorticoids: are we offering the best care? *Lupus*. 2020;29(3):263–72.
20. Overman RA, Toliver JC, Yeh JY, Gourlay ML, Deal CL. United States Adults Meeting 2010 American College of Rheumatology Criteria for Treatment and Prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(11):1644–52.
21. Corli J, Baudens G, Flipo R-M, Cortet B. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis: the example of the “ric nord de france” cohort. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ; 2018. p. 1621.1-1621.
22. Rodrigues AM, Canhão H, Marques A, Ambrósio C, Borges J, Coelho P, et al. Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis - 2018 update. *Acta Reumatol Port.* 2018;2018(1):123–44.
23. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Rosebush CE, Ensrud KE, Schousboe JT, et al. Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: A Systematic Review. Vol. 171, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2019. p. 37–50.
24. Trijau S, De Lamotte G, Pradel V, Natali F, Allaria-Lapierre V, Coudert H, et al. Osteoporosis prevention among chronic glucocorticoid users: Results from a public health insurance database. *RMD Open*. 2016;2(2):249.
25. Koller G, Katz S, Charrois TL, Ye C. Glucocorticoid-induced osteoporosis preventive

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?

- care in rheumatology patients. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1).
26. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: Useful or harmful? Vol. 178, *European Journal of Endocrinology.* BioScientifica Ltd.; 2018. p. D13–25.
 27. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: Benefits and risks. Vol. 278, *Journal of Internal Medicine.* Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 354–68.
 28. Fatoye F, Smith P, Gebrye T, Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: A systematic review. Vol. 9, *BMJ Open.* BMJ Publishing Group; 2019. p. e027049.
 29. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560–7.

Anexo I



Exma. Senhora
Dra. Joana Catarina Fonseca Ferreira
Serviço de Reumatologia
Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.

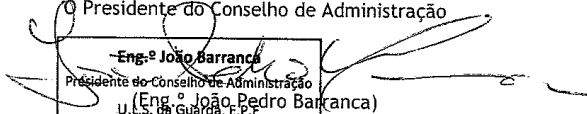
SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA N.º: PROC. N.º:	DATA: 29/01/2021
----------------	--------------------	--	---------------------

Assunto: Pedido de autorização para a realização de estudo subordinado ao tema "Osteoporose induzida por glucocorticoides em doenças reumáticas: estamos a tratar adequadamente", apresentado por Dra. Mara Nunes

Em referência ao assunto mencionado em epígrafe, remete-se a V/Exa. em anexo, parecer da Comissão de Ética para a Saúde, da ULS da Guarda, E.P.E., ao qual deve ser dado cumprimento.

Mais se informa que, o estudo em apreço, já foi remetido ao RAI para parecer.

Com os melhores cumprimentos,

Presidente do Conselho de Administração

Eng.º João Barranca
Presidente do Conselho de Administração
(Eng.º João Pedro Barranca)
U.L.S. da Guarda, E.P.E.

JPB/IM

Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E
Av. Rainha D. Amélia 6301 857 Guarda, PORTUGAL
TEL + 351 271 200 200 FAX + 351 271 223 104
EMAIL secretariado.ca@ulsguarda.min-saude.pt www.ulsguarda.min-saude.pt

ULSG.Imp.002.05

Página 1 de 1

Osteoporose induzida por glucocorticoides: estamos a tratar adequadamente?



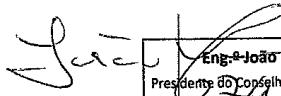
SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE



SAÚDE

Inaba a seguinte,
Ao RAI.

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE


Eng.ª João Barranca
Presidente do Conselho de Administração
U.L.S. da Guarda, E.P.E.

Exmo. Senhor
Presidente do Conselho de Administração
Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.

Data: 20-01-2021

Prof.ª Maria Júlia Amaral
Presidente; Médica; Prof. FML

Dra. Marta Capelo
Vice-Presidente; Psicóloga Clínica

D. António Luciano
Bispo de Viseu

Dr. José Lavrador Gama
Médico; Diretor de Serviço

Dra. Maria Carmo Teixeira
Farmacêutica Assessora

Dra. Maria Eugénia Pereira
Médica; Assistente Graduada

Enf.ª Maria Lurdes Vaz
Enfermeira Especialista

ASSUNTO: Pedido de autorização para realização de estudo subordinado ao tema "Osteoporose induzida por glucocorticoides em doenças reumáticas: estamos a tratar adequadamente?", apresentado por Mara Nunes

A CES da ULS Guarda—EPE, reunida em 20 de janeiro de 2021 por videoconferência, após reflexão e avaliação conjunta do projeto de trabalho supra, que considera de bastante interesse e com finalidade de beneficência para os doentes, emite um parecer, por consenso, de que nada tem a opor à realização do trabalho desde que obtenha parecer favorável do RAI relativamente à obtenção do Consentimento Informado através do contacto telefónico dos investigadores com os doentes, dada a prevista dificuldade de mobilização dos doentes estudados.


Com os melhores cumprimentos,

20/01/2021 A Comissão de Ética para a Saúde



Exmo. Senhor
Presidente do Conselho de Administração,
Na sequência da solicitação, sou de
parecer que o atual contexto pandémico
não pode justificar uma menor proteção
dos dados pessoais, pelo que se sugere
a revisão da metodologia proposta e
que concerne à obtenção do consentimento
telefónico, devendo garantir-se que seja
prestado por escrito. A RAI,

Comissão de Ética para a Saúde
Unidade Local de Saúde da Guarda
Av. Rainha D. Amélia 6300-858 Guarda, PORTUGAL
TEL + 351 271 200 200 FAX + 351 271 223 104


(11/02/2021)