



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde

Osteoporose Secundária

Shelma de Freitas Lima

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Sousa

Covilhã, maio de 2018

And no inhabitant will say: “I am sick.” The people dwelling in the land will be pardoned for their error.

“Isaiah 33:24”

Dedicatória

Á minha Mãe

Aprendi a ser valente por justiça, porque você assim me ensinou.

Tudo o que sou, ou pretendo ser, devo a um ser humano excepcional, devo a ti.

Ao meu marido Marco

O Homem foi posto a dormir para que não interferisse na criatividade. De um osso que protege a vida, fui escolhida como sua Costela. Minhas características fortes, contudo delicadas, protegem o meu coração, centro de meu ser;

Todo meu amor e infinita dedicação.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Dr. Miguel Castelo Branco, por suas orientações e prontidão em todo o que foi necessário nesse percurso para a conclusão de mais uma entre tantas etapas de nossas vidas.

Meus agradecimentos ao senhor Jorge Humberto Santiago Madeira, Serviços Acadêmicos, por toda sua ética, transparência e delicadeza no atendimento e orientações; igualmente agradeço a senhora Helena Maria Esteves Gonçalves, por sua firmeza e orientações corretas, sempre a nortear os atos com toda a sua dignidade e honestidade.

Resumo

A osteoporose caracteriza-se por tratar-se de uma patologia sistêmica do esqueleto que causa um desequilíbrio da remodelação óssea. Esta apresenta uma etiologia poligenética influenciada por fatores ambientais que causa fraturas de fragilidade, essencialmente a nível vertebral, anca e rádio. Com maior longevidade e qualidade de vida é necessário um manejo racional da osteoporose e a necessidade de atualização para com os diversos tratamentos e acesso a pesquisas visando minimizar consequências secundárias. Um apelo a ação. Os métodos de diagnóstico existentes atualmente englobam a utilização de marcadores de remodelação óssea, mas não permitem avaliar outras propriedades do esqueleto, como a qualidade do tecido ósseo e a sua resistência. O método mais utilizado é a absorciometria radiológica de dupla energia, que permite determinar a densidade mineral óssea. Clinicamente a osteoporose manifesta-se pela ocorrência de fraturas. Por norma o seu tratamento engloba agentes farmacológicos, mas podem ser aplicadas alterações de estilos de vida que atenuam a sintomatologia, como a atividade física e nutrição, englobando o correto aporte de cálcio e vitamina D.

Palavras-chave

Osteoporose, Envelhecimento, Bio marcadores, Causas Secundarias,
Prevenção, Tratamento.

Abstract

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder which results from an imbalance in bone remodeling. It's a polygenetic, environmentally modifiable disease, which precipitates into fragility fractures of vertebrae, hip and radius. Although the idea of "bone quality" is conceptually useful, except for bone turnover markers, methods are not currently available for the clinical assessment of other properties of bone that determine bone strength. Thus, for now and the near future, measurement of bone density, testing with dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), remains the primary technique for the diagnosis of osteoporosis and for monitoring treatment. Osteoporosis only causes symptoms or impact on the patient when there is a fracture. Low bone density is one of the main risk factors for fracture, but not the only one. Although osteoporosis treatment typically involves the use of pharmacologic agents, it is well-known that lifestyle interventions such as physical activity and adequate nutrition both play a key role in bone health, including calcium and vitamin D.

Keywords

Osteoporosis, Elderly, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, Treatment.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract.....	vi
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
1 Introdução	1
2 Osteoporose	3
2.1 Epidemiologia	4
2.2 Etiopatogenia.....	6
2.3 Fatores de risco	10
2.4 Consequências Clínicas	12
2.5 Fatores de proteção	15
3 Causas da Osteoporose Secundária.....	17
3.1 Hipertireoidismo.....	18
3.2 Glicocorticóides.....	19
3.3 Inibidor da bomba de prótons	20
3.4 Hipogonadismo	22
3.5 Anticoagulantes	24
3.6 Anticonvulsivantes.....	26
4 Métodos de Diagnóstico	29
4.1 História Clínica	29
4.2 Avaliação Laboratorial	29
4.3. Marcadores de Remodelação Óssea	30
4.4 Radiologia	33
4.5 Absorciometria radiológica de dupla energia.....	33
4.6 Avaliação da qualidade óssea.....	34

5 Medidas preventivas	36
5.1 Cálcio e Vitamina D	37
5.2 Exercício Físico.....	38
5.3. Outras Intervenções	39
6 Terapêutica farmacológica	41
6.1. Medidas Gerais	41
6.2. Critérios de tratamento	41
6.3 Fármacos Anti - Reabsortivos.....	42
6.4 Fármacos formadores	43
6.5 Associação de Fármacos	44
Conclusões	45
Referências Bibliográficas.....	46

Lista de Figuras

Figura 1 - Ilustração das fraturas vertebrais associadas a osteoporose⁶³

Figura 2 - Ilustração do que evitar antes de terapêutica com IBP⁸⁵

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais sintomas e complicações das fraturas vertebrais e da anca⁵⁰

Tabela 2 - Quadro de controlo da DMO⁷²

Tabela 3 - Marcadores de remodelação ossea¹⁰¹

Lista de Acrónimos

IBP	Inibidores da bomba de protões
DXA	Densitometria
OP	Osteoporose Secundária
IL	Interleucina
DMO	Densidade mineral óssea
PTH	Hormona Paratiroide
RANKL	Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B
CTX	Carboxitelopectídeo de ligação cruzada do colagénio tipo I
GC	Glicocorticoides
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
25-OH	Calcifediol (INN)
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
BMD	Bone Mineral Density
H2	Recetores Histamínicos
ADT	Terapia de Privação de Andrógeno
AL	Inibidor de Aromatase
HBPM	Enoxaparina
CTX	C-telopectídeo
NTX	N-telopectídeo
DO	Densitometria Óssea
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
DGS	Direção Geral de Saúde
UI	Unidades Internacionais
MBA	Anticorpo monoclonal sintético
DGS	Direção Geral de Saúde
IV	Endovenoso

1 Introdução

A osteoporose é uma patologia crónica e sistémica que caracteriza-se pela diminuição da densidade óssea, com a degradação da microarquitECTURA estrutural e aumento da fragilidade do esqueleto. Como consequência a principal sintomatologia desta patologia é a ocorrência de fraturas depois de traumatismos menores¹.

O tecido ósseo está constantemente em formação e reabsorção, num processo dinâmico onde o desequilíbrio promove o desenvolvimento de doenças metabólicas, como é o exemplo da osteoporose². O processo de envelhecimento pode causar este desequilíbrio, sendo que nesta etapa observa-se um aumento da reabsorção associada, possivelmente, há uma disfunção das atividades osteoblásticas³, um aumento da reabsorção óssea e da mineralização óssea que é prejudicada, provavelmente devido a uma disfunção dos osteoblastos, no entanto, os mecanismos precisos não estão claros. Um diálogo, entre osteoblastos e osteoclastos é contínuo, através de diferentes mediadores, as células imunes e células do tecido adiposo-intestino-cérebro, portanto, a interação entre os sistemas imunológicos, tecido adiposo e osso. Estes fatores associados, poderiam levar a uma maior rotatividade óssea, o que ajudaria a explicar a maior prevalência de osteoporose, afetando a superfície vascular óssea levando a redução gradual da formação de osteócitos. Portanto, o tempo de vida ativo de um osteoblasto é independente da quantidade de matriz óssea que é produzida.

Atualmente são conhecidos diversos fatores de risco para a osteoporose, sendo que nas mulheres os mais importantes são, o envelhecimento e os níveis séricos de estrogênio⁴. Em Portugal aproximadamente um terço das mulheres entre os 55 a 64 anos possuem osteoporose e o risco de fratura a partir dos 50 anos é de cerca de 50%.

Assim, é possível considerar a osteoporose como uma patologia com impacto na qualidade de vida das pessoas, pela sua significativa morbidade e mortalidade^{5,6}. A principal terapêutica da osteoporose é a prevenção de fraturas, e esta pode ser farmacológica ou não farmacológica.

O tratamento não farmacológico engloba uma dieta saudável, prevenção de quedas e manutenção de níveis de atividade física razoáveis⁶. Já o tratamento farmacológico engloba suplementação com cálcio e vitamina D, bem como através de agentes farmacológicos que inibem a atividade osteoclástica.

Alguns autores afirmam que sempre que exista uma suspeita de osteoporose é obrigatório efetuar uma densitometria óssea, sendo a DEXA (absorciometria radiológica de dupla energia) a técnica mais utilizada para determinar a densidade mineral óssea⁴.

O objetivo de presente trabalho é proceder a uma revisão bibliográfica acerca dos critérios gerais da patologia, atendendo à sua epidemiologia, etiopatologia e consequências clínicas. Posteriormente, será efetuado um levantamento das causas de osteoporose secundária, métodos de diagnóstico e terapêutica, seja ela não farmacológica, sob a medida de preventivas, como farmacológica.

2 Osteoporose

Ao longo do tempo o conceito de osteoporose tem - se alterado. No século XIX ter osteoporose significava ter ossos fracos ou menos osso⁷. Albright em 1941 introduziu o conceito de osteoporose pós - menopáusia com a associação da doença à diminuição de estrogênios na perimenopáusia. Mais tarde, este conceito passou a designar - se de osteoporose tipo I, sendo a osteoporose tipo II associado ao processo de envelhecimento.

Na década de 90 a OMS introduziu um novo conceito de osteoporose, reproduzido no Consensus Development Conference (1993)⁸. Esta patologia passou a ser tida como uma doença óssea sistêmica onde se observa a perda de massa óssea e aumento da fragilidade óssea, bem como da suscetibilidade a fraturas. Nesta definição são salientados dois fatores importantes, a massa óssea e as fraturas, e promoveu desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico para quantificar a massa óssea e de novos dados epidemiológicos que demonstram a importância das fraturas.

O aumento do conhecimento acerca da osteoporose enquanto patologia permitiu o aprofundamento da investigação de fármacos que reduzem o risco de desenvolvimento de fraturas⁷. Quando surgiu o conceito de osteoporose e diagnóstico da patologia, este efetuava - se pela medição da massa óssea por DEXA, onde os indivíduos eram classificados em quatro classes:

1. Normal
2. Osteopénico
3. Osteoporótico
4. Osteoporótico grave, (caso tenha sofrido pelo menos uma fratura grave).

Esta classificação tem como base a comparação dos valores da densidade mineral óssea dos indivíduos. Não obstante, esta definição apresenta algumas desvantagens, como a importância em demasia e quase que de forma exclusiva à massa óssea como fator de risco para a ocorrência de fraturas.

Mais tarde, na segunda metade dos anos 90, novas evidências demonstraram que o risco de fratura era diminuído através da aplicação de terapêuticas anti - osteoporóticas, enquanto algumas terapêuticas farmacológicas como o flúor, o qual induz o aumento da massa óssea, não diminuem o risco de fraturas⁹.

De forma gradual os profissionais de saúde foram tomando a consciência quanto à decisão de tratar um indivíduo, visto que não passa exclusivamente pela avaliação da massa óssea, mas

também pela qualidade do osso. Por conseguinte, são valorizadas as alterações da microestrutura óssea, aumento da fragilidade e diminuição da resistência do osso.

Na prática clínica nem sempre é fácil avaliar de forma objetiva a qualidade do osso através de métodos não invasivos. Tanto a comunidade científica quanto a médica acreditam que, atualmente, a osteoporose e a ocorrência de fraturas encontram - se dependentes de vários fatores, como a idade e gênero do indivíduo, existência de fraturas prévias, história familiar e corticoterapia¹⁰.

2.1 Epidemiologia

O aumento da esperança de vida aumenta a prevalência da osteoporose e das fraturas associadas à osteoporose. Uma em cada três mulheres com idade superior 65 anos e um em cada cinco homens com mais de 70 anos sofre de osteoporose¹¹. Na Europa existem 75 milhões de indivíduos com osteoporose, e nos Estados Unidos da América a prevalência de indivíduos com osteoporose ou osteopenia após os 50 anos é de 44 milhões¹².

A prevalência de osteoporose aumenta com a idade do indivíduo e afeta um terço das mulheres entre os 60 e 70 anos¹³. A osteoporose afeta indivíduos de todas as etnias e raças, sendo que as mulheres caucasianas surgem como o grupo mais afetado. Num estudo levado a cabo nos Estados Unidos da América, 20% das mulheres caucasianas depois da menopausa sofrem de osteoporose, sendo que esta percentagem baixa para os 12% e 8% nas mulheres hispânicas e negras, respetivamente¹⁴.

As fraturas representam a complicação mais grave da osteoporose. Por norma estas ocorrem na coluna vertebral, punhos e anca, sendo que o seu risco combinado ao longo da vida é de cerca de 40%, semelhante ao risco de doença cardiovascular¹⁵.

Na década de 90 estimava-se que um indivíduo sofria de uma fratura associada à osteoporose a cada 30 segundos¹⁶. A prevalência de fraturas osteopáticas aumenta de forma exponencial com a idade e é diferente entre os gêneros¹⁷.

A prevalência destas fraturas aumenta duas a três vezes mais no gênero feminino, comparativamente ao gênero masculino, após os 60 anos¹⁸. Assim, 40% das mulheres na idade média e apenas 15% dos homens na mesma faixa etária sofrem de uma ou mais fraturas associadas à osteoporose ao longo da sua vida.

As fraturas associadas à osteoporose mais frequentes são as fraturas vertebrais, contudo não é simples determinar a sua incidência e prevalência de forma precisa, dado que em dois terços dos casos tratam - se de fraturas assintomáticas que ocorrem sem um traumatismo

prévio evidente¹⁹. Ao contrário do que se verifica nas fraturas vertebrais, as fraturas da anca são sintomáticas e necessitam cuidados médicos, como cirurgia e reabilitação, e, conseqüentemente causam um impacto severo na vida dos indivíduos.

Não obstante, importa realçar que a sua incidência é menor quando comparada com a incidência das fraturas vertebrais e do punho²⁰.

Espera-se que com o envelhecimento a prevalência da osteoporose aumente, assim como as fraturas associadas à patologia. Estima-se que em 20 anos ocorra um aumento até três vezes das fraturas na anca²¹.

A América Latina e a Ásia são as áreas geográficas onde esta progressão será maior, associado ao aumento da esperança média de vida da população e às mudanças do seu estilo de vida. Em Portugal a prevalência de osteoporose ainda não encontra - se estabelecida, sendo que os trabalhos efetuados foram todos direcionados a regiões específicas do país e não podem ser extrapolados para a população portuguesa em geral^{22/23}.

A exceção encontrada com relação a este fato foi um trabalho desenvolvido em 1998 que engloba um total de 288 mulheres após a menopausa de diferentes regiões do país, verificando uma prevalência de 59%²⁴.

Em Portugal estima-se que a incidência de fraturas de fragilidade da anca seja de 154 a 572 mulheres em cada 100.000 mulheres e de 77 a 232 em cada 100.000 homens, dependendo da idade.

Mais de 10.000 doentes são admitidos todos os anos no Serviço Nacional de Saúde português devido a fraturas de fragilidade da anca, o que acarreta uma despesa total de saúde anual acima de 220 milhões de euros²⁵. O que, a título de exemplo, em 2013, equivaleu a 1,4% do orçamento da saúde para o ano, incluindo serviços privados e públicos, de acordo com o Instituto Nacional de Estatística portuguesa²⁶.

A despesa total com as fraturas de fragilidade será muito superior, dado que, de acordo com um estudo recente, as fraturas da anca representam apenas cerca de 39,1% do número total de fraturas de fragilidade observadas em Portugal²⁷.

A dimensão deste problema tende a aumentar cada vez mais, devido ao envelhecimento progressivo da população e a outras mudanças da sociedade²⁸, a menos que sejam adotadas medidas preventivas eficazes.

Recomenda-se que as decisões relativas à eficácia da DXA ou do início do tratamento sejam tomadas com base em estimativas de risco real de fratura, tendo por base as implicações

económicas das fraturas e as diferentes estratégias preventivas, todas as opções de tratamento possíveis e a responsabilidade individual do médico para com o doente ou a escolha pessoal de cada doente, daí a importância de se facultar aos profissionais da saúde recomendações práticas e válidas relativas ao início de tratamentos e suas diferentes vias terapêuticas tempo de durabilidade e reavaliação dos tratamentos de várias patologias que desencadeiam na OP Secundária, além de discernir com bases em evidências com quando do início do tratamento da osteoporose e/ou a realização de DXA, de forma a otimizar a eficiência das intervenções e a minimizar os custos e riscos, sejam económicos ou emocionais para as pessoas e para a sociedade no geral.

O juízo clínico é necessário nestas condições.

2.2 Etiopatogenia

Na sua patogénese a osteoporose é uma patologia crónica que afeta o esqueleto, caracterizando-se pela perda de massa óssea e diminuição da sua resistência, com consequente degradação da microestrutura e maior risco de fratura²⁹ óssea³⁰.

Existem diversos fatores para esclarecer na etiopatologia da osteoporose, tais como os seus intervenientes celulares, bioquímicos e genéticos, os mecanismos de ação e as inter-relações entre estes. De facto, durante muito tempo um terceiro tipo de célula- osteócito permaneceu desconhecido³¹ e possivelmente subestimado neste processo de remodelação óssea, cujo qual são osteoblastos com diferenciação final. Atualmente pensa-se que as zonas formadas por osso <antigo> altamente mineralizados mais sujeitos a microfissuras que enfraquecem o mesmo, com a apoptose dos osteócitos, em torno das mesmas seja um sinalizador para os osteoclastos, promovendo uma reabsorção óssea, uma explicação alternativa seria os osteócitos vivos atuarem como inibidores da reabsorção pelos osteoclastos através da expressão de osteoprotegerina e outros inibidores dos osteoclastos, desempenha ainda um papel major na homeostasia do fosfato\cálcio, importante na mineralização óssea. Portanto, advento desse novo conhecimento médico-científico, pode abrir portas para clarificar a capacidade de raciocínio médico na hora de solicitar exames atento sempre a relação desses elementos básicos ao funcionamento e rastreamento da osteoporose, em especial se pensarmos em pacientes com uso de medicações que podem induzir a diminuição da densidade mineral óssea.

A osteoporose pode ocorrer por um defeito na formação óssea, onde se verifica uma osteogénese imperfeita ou desequilíbrio na formação e reabsorção, onde existe um maior índice de reabsorção do que formação.

A mineralização óssea inadequada nas crianças pode causar deformidades ósseas características, que compõem a síndrome do raquitismo. Porém, nos idosos, o diagnóstico diferencial entre a osteomalacia e a osteoporose torna-se mais sutil e mais difícil, já que o paciente pode ser assintomático e os sinais físicos, não são significativos.

A sintomatologia da osteomalacia inclui dor óssea, fadiga e dificuldade para andar. Em adultos, a mineralização inadequada pode levar à cifose dorsal, à coxa vara e ao característico “peito de pomba”, mas, em muitos pacientes, tais deformidades podem não ocorrer. O diagnóstico deve ser pensado, principalmente, naqueles indivíduos com baixos níveis séricos de cálcio e de fósforo, além de fosfatase alcalina elevada³².

Por outro lado, este é o mecanismo associado à osteoporose secundária à menopausa e à corticoterapia.

A paragem do crescimento linear ocorre na adolescência, porém nos adultos o osso continua a ser remodelado, e no processo de envelhecimento a formação óssea, por norma, não compensa a reabsorção. Nos adultos a massa óssea resulta do balanço entre o pico de massa óssea e o grau de perda óssea verificado³³.

O pico de massa óssea é atingido entre os 20 e os 30 anos, este fator é influenciado pelos hormônios sexuais e a genética, é o fator mais determinante neste processo, correspondendo a 60-80%. Portanto, a recomendação de medidas gerais, não farmacológicas, como os relativos a dieta, exercício, exposição ao sol, devem ser avaliados pelos profissionais da saúde e pelos doentes durante todo o ciclo vital, pois são fatores que influenciam a saúde dos ossos desde muito cedo e durante toda a vida.

Mesmo que as consequências da osteoporose só se manifestem mais tarde, a consciência e a correção destes fatores integrantes faz parte da gestão da osteoporose³⁴.

Depois dos 40 anos, os fatores mais importantes passam a ser os ambientais e os hormonais, que são determinados pela evidência da rápida perda óssea, essencialmente no osso trabecular, verificado nos anos iniciais da menopausa³⁵. A diminuição dos níveis de estrogênio determina o aumento da produção de IL-6 no osso, ativando a osteoclastogênese e produzem outras citocinas, como a IL-1 e TNF α , ativado por monócitos e macrófagos³⁶. Entre as mulheres com osteoporose, altos níveis de IL-1 estão associados com um aumento da remodelação óssea (medido pela osteocalcina sérica), apesar de não ser encontrada relação direta com a DMO dessa população, sendo necessário raciocínio clínico na comparação de exames³⁷.

Na osteoporose associada ao envelhecimento o mecanismo difere um pouco, verificando - se essencialmente uma deficiência de cálcio e vitamina D. Este déficit promove um aumento de PTH, com o aumento da reabsorção óssea³⁸. Mais ainda, nos idosos existe uma diminuição na produção de fatores de crescimento, com comprometimento da atividade osteoblástica e, assim, diminui a formação óssea e surge uma osteopenia no osso cortical. A perda óssea inicia - se entre os 18 e os 30 anos, iniciando - se como um processo lento, pela baixa taxa de remodelação.

A perda de massa óssea é induzida pelo balanço negativo gerado no processo de envelhecimento e na menopausa, onde se assiste a uma diminuição da espessura cortical e conexão das trabéculas ósseas do osso esponjoso³⁹. Por sua vez o osso mais antigo que se encontra mais distante das superfícies de remodelação, acumula de forma progressiva micro danos que não são arrançados, enquanto o osso superficial é substituído por osso jovem e assim menos mineralizado²⁹.

As alterações promovem a diminuição da resistência e tornam o osso incapaz de absorver energia, mesmo com os impactos mínimos. A forma de compensação deste efeito é pela aposição do osso no perióstio, mais significativa no gênero masculino do que no feminino.

Forma geral os homens apresentam um esqueleto maior, pois aguentam uma carga superior, e com isso adiam o risco de fratura. Já nas mulheres a perda óssea ocorre essencialmente após a menopausa. Considerando-se, que nos 3-5 anos que precedem o último cataménio, a taxa de remodelação óssea acelera, uma vez que as alterações hormonais estimulam a produção de RANKL voltando a desacelerar 3-5 anos depois. Com essa taxa acelerada, o equilíbrio ósseo é perturbado e em média ocorre uma perda óssea de cerca de 1% ao ano⁴⁰, ou cerca de 10% durante a transição menopáusicas. Em contraste com a perda óssea associada a menopausa, a perda óssea no processo de envelhecimento, dá-se por volta da sexta década de vida em homens e mulheres e a uma taxa mais lenta cerca de 0,5% anual. Salientamos com isso, a importância da relação médico-paciente em se ter um histórico clínico atualizado e confiável sobre todos os aspetos/hábitos de vida dos utentes, tendo como primícia uma medicina individualizada pronta a atender a necessidades e expectativas de cada cidadão.

A perda óssea nas mulheres é mais evidente no osso trabecular das vértebras e antebraço distal, sendo estas as localizações onde ocorrem as primeiras fraturas associadas à osteoporose. Os estrogênios são importantes na remodelação óssea das mulheres e dos homens.

Nos homens a redução de massa óssea encontra-se essencialmente associada aos níveis de estrogénio e não de testosterona⁴¹.

A testosterona, de forma isolada, apresenta um efeito anabólico no osso que combinado com o efeito do estrogênio afeta a reabsorção e formação do osso. Nas mulheres a diminuição dos níveis de estrogênio após a menopausa aumenta a taxa de remodelação óssea e sobrevivência dos osteoclastos, ampliando o volume de osso reabsorvido. Quando avaliado por gênero, verifica-se no sexo feminino as fraturas como já mencionado ao nível do antebraço distal como mais frequente (24% antebraço, 21% anca, 16% vertebras, 10% úmero, 29% outras), salientamos a importância, na medição/averiguação anual da altura do paciente desde a primeira consulta, pois neste último caso, uma perda significativa de estatura (superior a 4cm nas mulheres). O desenvolvimento progressivo de cifose, ou de dor aguda deve sempre ser sugestiva de uma avaliação radiológica à coluna vertebral⁴².

Não obstante esta alteração hormonal reduz a sobrevivência dos osteoblastos, com a redução do osso formado e desequilíbrio do osso formado e reabsorvido⁴³. A fragilidade do osso é mais lenta e menos frequente no gênero masculino quando comparado ao gênero feminino, estando este fenômeno em parte associado ao fato dos hormônios sexuais, nos homens, não diminuir. Enquanto se observa que no gênero masculino as fraturas vertebrais são o tipo mais frequente (16% vertebras, 14% anca, 10% antebraço, 5% úmero, 55% outras), associado a uma perda de estatura de 6cm nos homens⁴⁴.

Apesar de nos homens existir rotura e perda da conexão das trabéculas, a perda óssea que se associa a este gênero deriva predominantemente à diminuição da espessura das trabéculas, pela diminuição da formação das unidades multicelulares⁴⁵. A remodelação óssea ocorre na superfície do osso.

A superfície do osso trabecular é superior do que a do osso cortical, logo o osso trabecular encontra - se mais afetado. A elevada taxa de remodelação de cavidades profundas causa perda de conectividade e das trabéculas. Devido a este fenômeno há uma diminuição da resistência óssea e as trabéculas tornam - se mais finas.

Por outro lado, a elevada taxa de remodelação mantém-se no processo de envelhecimento pelo hipogonadismo persistente na mulher e que se instala em alguns homens, bem como pelo hiperparatiroidismo secundário e déficit de cálcio e vitamina D verificado em ambos os gêneros. Consequentemente, as trabéculas rompem e podem mesmo desaparecer totalmente, sendo que a remodelação torna - se mais ativa na superfície endocortical.

Esta remodelação, juntamente com a remodelação intracortical, gera trabéculas no osso cortical, aumentando a área de superfície do osso cortical, sendo que nesta fase tardia a perda óssea é essencialmente cortical⁴⁶.

Sobre o hiperparatiroidismo secundário, quanto a sua fisiopatologia sabemos que com o processo do envelhecimento, no sexo feminino ocorre um aumento do PTH e consequente decréscimo dos níveis de cálcio com perda de massa óssea na fase lenta. Causa provável, devido a diminuição de estrogénio no período menopausa, decorre a diminuição da absorção de cálcio intestinal e tubular renal, levando a menor concentração de cálcio sanguíneo que por fim estimula o PTH a aumentar. Quanto ao sexo masculino, os níveis hormonais encontram-se mais elevados, podendo assim contrabalançar os efeitos do PTH como fator de proteção direto na perda de massa óssea. Suscitaríamos como interesse clínico uma melhor compreensão e ajuste do tratamento da osteoporose secundária como questionamento a abordagem para estudos a reposição estrogénica ou uso seguro de níveis de testosterona em suas diversas formas de terapêutica medica⁴⁷.

2.3 Fatores de risco

A avaliação clínica da osteoporose passa não só pela determinação da massa óssea, mas também pela avaliação dos indivíduos com risco de fratura aumentado⁴⁸. O risco de desenvolver uma fratura osteoporótica ao longo da vida varia entre 30-40%, sendo muito próximo do risco de desenvolver doença coronária⁴⁹.

Assim, as fraturas de fragilidade são descritas como fraturas causadas por uma queda de altura inferior à estatura do indivíduo ou uma fratura de baixo impacto⁵⁰.

Por norma a osteoporose é uma doença assintomática e os doentes apenas procuram um médico após uma fratura, causada pela fragilidade óssea, sendo estas, regra geral, a primeira manifestação.

O risco de cada indivíduo deveria ser calculado a partir do risco absoluto num intervalo temporal, substituindo a avaliação do risco relativo. A avaliação do risco de fratura de cada indivíduo deve atender à avaliação dos seguintes parâmetros:

- Idade, peso, altura;
- Género;
- Densidade da massa óssea do colo femoral;
- História de fraturas prévias;
- Índice de massa corporal;

- Corticoterapia superior a 3 meses;
- Presença de uma causa para a osteoporose secundária;
- História familiar de fraturas da anca;
- Consumo de álcool, tabagismo e café.

Diversas ferramentas foram desenvolvidas para integrar os fatores de risco supracitados. Essas ferramentas visam identificar indivíduos com risco aumentado de fratura, podem ser baseadas em menos fatores clínicos de risco, a justificativa é principalmente identificar pacientes que tem maior probabilidade de ter baixa densidade mineira óssea e, em seguida, poderiam passar pela medida de DMO, para uma avaliação definitiva e pode levar a economias substanciais em muitos locais de saúde, onde um grande número de pacientes requer uma avaliação de baixa massa óssea.

A ferramenta mais simples é a OST que serve como uma auto avaliação da osteoporose por usar apenas a idade e peso corporal; o ORAI é de fácil aplicação e avalia três itens: idade, peso corporal e terapia estrogénica atual; o índice de risco osteoporose - OSIRIS baseado na idade, peso corporal, fraturas anteriores de baixo impacto e uso de estrógeno e a Estimativa Simples de Risco de Osteoporose Calculada - SCORE que utiliza variáveis como idade, peso, raça, artrite reumatoide, história de fraturas anteriores de baixa energia, terapia estrogênio. O lançamento do FRAX em 2008, vários estudos compararam o desempenho entre essas ferramentas, incluindo a idade, na previsão de fraturas de 5 a 10 anos. Kanis et al. criticaram as conclusões desses estudos em parte devido a comparação com o FRAX com o que Kanis et al. Chamou de modelos “domésticos”. O FRAX é uma ferramenta mais complexa e incorpora 11 fatores de risco e pode incluir a densidade mineral óssea, enquanto as outras ferramentas mais simples incorporam apenas 2 a 6 fatores de risco, sendo que todas elas incluem tanto a idade como o índice de massa corporal, no entanto, a idade e o fator de risco mais forte, podemos afirmar que variáveis adicionais não parecem melhorar o desempenho das ferramentas. Considerando que o FRAX, ajusta o risco de morte, por prevê a probabilidade de fraturas, enquanto as outras ferramentas não, ou seja, os objetivos são diferentes. Enquanto o ORAI, OSIRIS, OST e SCORE ou mesmo envelhecer, são projetados para prever a baixa densidade mineral óssea, que por sua vez prediz a fratura, o resultado com essas ferramentas mais simples pode ser percebido como um intermediário para a probabilidade de fratura. Essas ferramentas baseadas em menores fatores de risco, que são mais fáceis de usar na prática clínica pelo médico de clínica geral incluso pelo próprio paciente, podem assim tão bem quanto o FRAX identificar aqueles com risco aumentado de fratura⁵¹.

Nas mulheres a associação da osteoporose a fatores de risco encontra-se bem descrita. Estes são classificados em fatores de risco maior e menor, e como fatores de risco maiores temos idade superior a 65 anos, fratura de fragilidade após os 40 anos de idade, história familiar de fraturas associadas a osteoporose, corticoterapia por um período superior a 3 meses, menopausa precoce antes dos 45 anos idade, hipogonadismo, hiperparatiroidismo secundário e risco de queda aumentado⁵².

É economicamente eficaz tratar pessoas com uma fratura de fragilidade prévia da anca ou vertebral, a presença dessas fraturas justifica a consideração de tratamento farmacológico⁵³. O intervalo de tempo desde a última fratura é relevante: o risco de futuras fraturas é maior nos primeiros 2-3 anos, continua a ser elevado por um período de 10-15 anos em especial para as fraturas do fêmur proximal, as fraturas vertebrais e as fraturas do úmero⁵⁴.

A maioria dos indivíduos em que ocorre fratura de fragilidade apresenta valores de DMO acima do limiar da osteoporose (DMO baixa ou normal), o que implica a existência de outros fatores por vezes secundários⁵⁵.

Nos fatores de risco menores encontram-se as artropatias inflamatórias, história de hipertireoidismo de longa data não tratado, peso inferior a 57 Kg, índice de massa corporal inferior a 19, caucasianas e asiáticas, com dieta rica em proteínas fibras, fosfatos e baixo nível de aporte de cálcio, excesso de consumo de álcool e cafeína, tabagismo, imobilização por longos períodos e terapêutica crônica por anticoagulantes e anticonvulsivos⁵².

Para o sexo masculino entre 30-60% os fatores de risco são diferentes, sendo que para este grupo existem menos fatores de risco^{56,57}, e estes dependem da faixa etária, sendo que para indivíduos com mais de 70 anos são o alcoolismo, tabagismo, má nutrição, corticoterapia, história de fratura não traumática, hipogonadismo, redução da altura e acentuada cifose⁴⁸.

2.4 Consequências Clínicas

Na osteoporose as fraturas do fêmur proximal/anca, vertebrais, antebraço e pulso são as mais frequentes, sendo que as fraturas da anca e fêmur apresentam manifestações clínicas, provocando dor violenta e incapacidade funcional³.

As fraturas osteoporóticas da anca são consideradas as mais graves, por se encontrarem associadas a uma maior mortalidade, cerca de 20% no primeiro ano⁵⁸.

As fraturas de anca causam maior morbidade e mortalidade. Cerca de 50% dos doentes que deambulavam não sobrevivem um ano após a fratura. Em homens e mulheres a taxa de mortalidade global 5-8 vezes durante os 3 primeiros meses após fratura de anca, associado a mortalidade precoce 5-10 anos. Pela análise da tabela 1 podemos afirmar que as fraturas

vertebrais, são o tipo mais frequente e a sua ocorrência indica sempre um alto risco para futuras fraturas⁵⁹, ocorrem essencialmente depois de um pequeno trauma, podendo, em alguns casos, ocorrer sem nenhum trauma, e apenas um terço das mesmas são clinicamente reconhecidas.

Não obstante em alguns indivíduos estas fraturas podem causar uma dor súbita incapacitante e inclusive compressão radicular. As fraturas vertebrais encontram - se associadas a uma diminuição da resistência óssea e à deterioração da microarquitetura do osso, sendo fraturas com encravamento das extremidades ósseas e deformação bicôncava, em cunha ou bolacha (figura 1)⁶⁰.

Quando existem múltiplas fraturas torácicas podem surgir complicações respiratórias, como doença pulmonar restrita, dor torácica gradual e cifose⁶¹. Podem ainda surgir outras sintomatologias como obstipação, distensão e dor abdominal, perda de apetite e peso.

A dor e a limitação física que daí advém geram alterações no estilo de vida do indivíduo, podendo causar sequelas psicológicas como depressão, ansiedade, medo e fúria, bem como mudanças nas relações com a família e amigos⁶¹.

Tabela 1 - Principais sintomas e complicações das fraturas vertebrais e da anca⁵⁰.

Tipos de fratura	Sintomas	Complicações
Fratura da anca	Dor inguinal; Encurtamento do comprimento dos membros inferiores; Rotação anormal do quadril; Incapacidade de suportar o peso do próprio corpo.	Dor crônica; Discrepância no comprimento dos membros inferiores; Redução da mobilidade; Aumento da exigência de cuidados; Aumento da mortalidade.
Fratura vertebral ou de compressão	Muitas vezes assintomática; Dor aguda nas costas após alguns movimentos (queda/espirro/tosse); Sensibilidade à palpação na área afetada; Diminuição da mobilidade das vértebras; Défice neurológico.	Dor crônica; Deformidade das vértebras; Cifose torácica ou lordose lombar; Trombose venosa profunda.

As condições sociais associadas à osteoporose devem - se essencialmente às fraturas e à limitação funcional gerada pela patologia, que podem gerar o isolamento, mais visível em

populações envelhecidas. Quanto ao comprometimento psicossocial gerado pela osteoporose existem três estágios⁶²:

- Primário: redução da capacidade de cumprir os seus papéis sociais e atividades diárias;
- Secundário: diminuição da auto - estima e envolvimento social fora do ambiente familiar, gerando solidão e isolamento e, em última instância, depressão;
- Terciário: a qualidade de vida em geral é muito reduzida por não existir interação social e a presença de depressão.

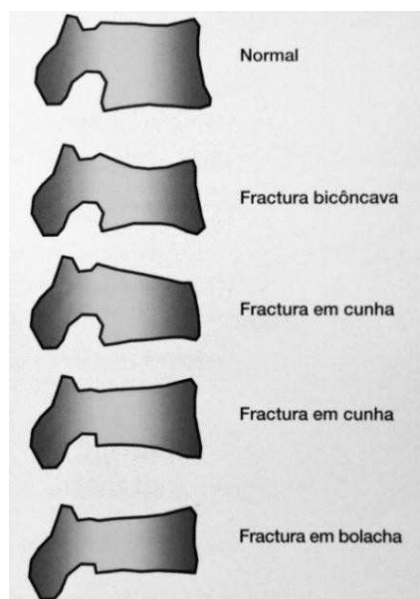


Figura 1 - Ilustração das fraturas vertebrais associadas à osteoporose⁶³.

A dor crônica derivada da osteoporose causa redução da qualidade de vida, embora esta patologia não se encontre diretamente relacionada com a depressão. Por se tratar de uma patologia associada ao processo de envelhecimento, regra geral esta encontra - se presente com outras patologias⁶⁴.

Contudo, a coexistência com outras patologias pode-se encontrar associada ao fato do tecido ósseo ser muito ativo metabolicamente e deste reagir a prostaglandinas, citocinas, óxido nítrico e hormônios, bem como à utilização de medicação; a osteoporose consegue ainda modificar ou ser modificada pela interação com outras condições associadas à idade, pelo que quer os indivíduos quer os médicos devem - se encontrar alertados de forma a intervir e aplicar as medidas preventivas necessárias⁶⁵.

2.5 Fatores de proteção

Não existem trabalhos que associem, de forma direta, fatores de proteção ao aumento de massa óssea, sendo que por norma os trabalhos centram - se na avaliação dos fatores de risco da osteoporose. Consequentemente, não existem trabalhos de investigação em indivíduos saudáveis, de forma a detetar fatores associados a uma massa óssea elevada e/ou melhor qualidade do osso.

Em 1993 houve uma descrição que associava a obesidade e a diminuição da perda de massa óssea⁶⁵. Esta associação poderá dever-se à produção periférica de estrogénios pelos adipócitos, bem como pela associação da leptina e amilina ao controlo da massa corporal e da massa óssea. A associação da obesidade e da densidade mineral óssea pode não refletir a possível proteção da adiposidade contra a osteoporose, sem esquecer que a deficiência de vitamina D é encontrada frequentemente em indivíduos obesos. A leptina, na maioria dos estudos, tem-se mostrado exercer um efeito favorável na formação óssea⁶⁶. Para avaliar se a leptina é um fator preditivo independente da densidade mineral óssea, estudaram-se várias variáveis em mulheres já no estado de menopausa, os resultados mostraram que a leptina foi associada a densidade mineral óssea do corpo total e do colo do fémur, independente dos anos de menopausa, ingestão de cálcio, composição corporal, função renal, juntamente com outras variáveis, a fração da CTX apresentou negativo em relação a leptina, este achado identifica a leptina como um anti-reabsortivo fisiológico, confirmando assim o papel protetor da leptina sobre a massa óssea. Com isso, ressaltamos a necessidade de se estudar ou ler a literatura tendo em conta o fato de que em alguns estudos não são levados em conta variáveis importantes ligadas ao metabolismo ósseo, alguns nem mesmo consideram a ingestão média de cálcio⁶⁷.

No tecido ósseo a leptina pode apresentar dois efeitos opostos⁶⁸:

- Atuar de forma local promovendo a osteoblastogênese e estimulando a função do osteoblasto;
- Atuar de via neural pela ligação a recetores do hipotálamo, com a diminuição da atividade e função do osteoblasto.

O patrimônio genético é fundamental para a massa óssea do indivíduo, sendo que alguns investigadores verificaram que a osteoporose trata - se de uma doença poligénica, onde diferentes genes encontram - se desenvolvidos e a sua influência é determinada pela interação com fatores ambientais como o aporte de cálcio e estado hormonal do indivíduo⁶⁹. Novos estudos são ainda necessários para melhorar o entendimento da integração desses dois

importantes sistemas a fim de estabelecer a participação neuro-endócrina no metabolismo ósseo tanto a nível local como sistémico.

3 Causas da Osteoporose Secundária

A osteoporose é secundária quando uma droga, doença ou deficiência ou ser mesmo latrogénia, as causas mais frequente, mas a lista de doenças implicadas e as drogas estão crescendo e algumas das associações mais recentemente reconhecidas, como aquelas com condições hematológicas e medicamentos supressores de ácido, são menos divulgadas. Em alguns casos, o avanço no tratamento da doença primária levou as pessoas a viverem tempo suficiente para desenvolver osteoporose secundária e portanto, ser associada a outras patologias. As causas mais comuns da osteoporose secundária são as seguintes patologias:

- Hipertiroidismo;
- Hipogonadismo;
- Hiperparatiroidismo;
- Patologias mielo e linfoproliferativas;
- Metástases ósseas líticas;
- Síndromas de má absorção intestinal;
- Patologias reumáticas crónicas;
- Deficiência de cálcio e de vitamina D;
- Alcoolismo.

Alguns fármacos são também responsáveis pela osteoporose secundária, onde se incluem:

- Inibidor da bomba de protões;
- Glicocorticoides;
- Anticoagulantes;
- Anticonvulsivantes;
- Antiandrogênicos (utilizados no tratamento do adenocarcinoma da próstata e mama).

3.1 Hipertireoidismo

O Hipertireoidismo clínico, é um fator de risco para fraturas osteoporóticas, mulheres pós-menopausa com um nível sérico de TSH <0,1 mU/l estão associadas a um risco 4-5 vezes de fraturas de quadril e vertebral.

A tireotoxicose resulta em aumento do turnover ósseo, encurtamento do ciclo de remodelação óssea e desacoplamento da remodelação óssea.

A terapia com hormônio tireoidiano para a supressão do TSH em câncer de tireoide diferenciado, que resulta num hipertireoidismo subclínico, está associado a osteoporose em mulheres pos-menopausadas⁷⁰, pois o excesso hormônio tireoidiano suprime os níveis de tirotropina com a ativação do receptor α (alfa) nos osteoblastos e osteoclastos resultando em reabsorção óssea aumentada e perda óssea⁷¹.

O questionamento sobre os efeitos do hipertireoidismo clínico em comparação com o subclínico na composição corporal, nomeadamente a densidade mineral óssea e tecidos moles de mulheres idosas, foram apresentados pelo Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e pelo Serviço de Ortopedia do Hospital Santa Maria, CHLN-EPE, no XIV Congresso Portugues de Endocrinologia - 64ª Reunião Anual da SPEDM 24 a 27 de Janeiro de 2013, no qual nenhuma doente tinha sido tratada para hipertireoidismo ou densidade mineral óssea reduzida/osteoporose, a conclusão do referido estudo foi que nas mulheres idosas com Hipertireoidismo clínico, a DMO está reduzida em todas as regiões do esqueleto, enquanto que nas com Hipertireoidismo Subclínico a composição corporal é idêntica à de mulheres idosas sem essa doença.

Tabela 2 - Quadro de controlo da DMO⁷²

Médias (\pm DP) da idade, da massa magra e da DMO nas várias regiões do esqueleto nos grupos HC e controlo respectivo

Subgrupos (variáveis)	Controlo (n = 31)	Hipertireoidismo clínico (n = 31)	p
Idade anos	73,9 (\pm 5,4)	73,9 (\pm 5,4)	NS
Massa magra total kg	37,9 (\pm 5,2)	37,6 (\pm 4,1)	NS
DMO L ₁ -L ₄ g/cm ²	0,940 (\pm 0,1)	0,770 (\pm 0,1)	0,0000
DMO anca total g/cm ²	0,700 (\pm 0,1)	0,636 (\pm 0,1)	0,0251
DMO radio distal g/cm ²	0,646 (\pm 0,07)	0,478 (\pm 0,1)	0,0000
DMO corpo inteiro g/cm ²	1,048 (\pm 0,1)	0,982 (\pm 0,1)	0,0000

3.2 Glicocorticóides

Os glicocorticóides são a causa mais comum de osteoporose secundária induzida por fármacos, entre os adultos de 18 anos ou mais; estima-se que 7,5% receberam uma prescrição para glicocorticóides oral, por 3 meses ou mais, a administração sistêmica de medicamento prejudica a saúde esquelética através de vários efeitos celulares⁷³.

Os glicocorticóides prejudicam a replicação, diferenciação e função dos osteoblastos e induzem a apoptose de osteoblastos maduros e osteócitos que é o mais crítico. Estes efeitos levam à supressão da formação óssea, uma característica central na patogênese dos glicocorticóides que também favorecem a osteoclastogênese e consequentemente aumentam a reabsorção óssea. As fraturas, muitas vezes assintomáticas, podem ocorrer em até 30 a 50% dos pacientes em tratamento com glicocorticóides crônico, as fraturas ocorrem em locais com quantidade significativa de osso esponjoso, tais como as vertebrae e o colo do fêmur, atrofia muscular que aumenta o risco de quedas⁷⁴. Doses baixas de 2,5 a 7,5 mg de prednisolona/dia, estão associadas a 2,6 vezes o risco de fraturas vertebrais; doses superiores a 7,5 mg prednisolona/dia o risco aumentado por cinco vezes; pacientes com doenças reumatológicas em particular artrite reumatoide, espondilite anquilosante e lúpus eritematoso sistêmico, o risco de fraturas aumenta por mediação de citocinas pro-inflamatórias ou regime imunossupressor que inicialmente inclui os glicocorticóides, por vezes havendo um equilíbrio entre ambos⁷⁵.

Diretrizes clínicas para a prevenção da osteoporose induzida por glicocorticóides foram disponibilizadas revisadas em vários países, foram reconhecidas pela Internacional Osteoporosis Foundation, e a European Calcified Tissue Society (ECTS), estabeleceu um Grupo de Trabalho de Diretriz, conjunta no final de 2010, o grupo propôs algoritmos de gerenciamento que poderiam ser adaptados ao contexto de estrutura nacional de saúde em cada país, para tentar prever o risco de fratura, utilizando limiares de intervenção foram baseados em probabilidades de 10 anos usando FRAX⁷⁶.

Apesar da ampla disponibilidade de medicamentos e diretrizes clínicas que apoiam profissionais da saúde em prevenir e tratar a osteoporose induzida por glicocorticóides existe lacunas de maiores cuidados, conforme foi publicado por Albaum ET em 2014 após revisão sistemática entre 1999 e 2013, informou a proporção de pacientes em terapia com glicocorticóides oral crônica, 80% dos estudos identificou que menos de 40% dos usuários receberam o teste de DMO ou a farmacoterapia com osteoporose. Quanto aos resultados, houve pouca evidência de melhora no controle da osteoporose ao longo do tempo.

Apesar das recomendações consistentes para direcionar a prevenção da osteoporose, no início da terapia oral crônica com glicocorticóides, a osteoporose é negligenciada entre esses pacientes⁷⁷.

Conscientes dessas deficiências, gostaríamos de salientar que podemos de maneira confiante entregar melhores práticas na prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticóides.

Damos como exemplo o primeiro trabalho realizado com o intuito de “tornar fácil fazer a coisa correta”, o programa de assistência 12 meses, ao paciente com uso crônico de glicocorticoide⁷⁸, objetivos do programa:

- Identificar os pacientes com risco de fratura,
- Fornecer educação,
- Exercício físico frequentes
- Administrar e controlar os níveis de 25-OH de vitamina D,
- Diminuir a dose de glicocorticóides,

Como resultados, 91%-96% dos pacientes considerados de alto risco, estavam em geral aderentes ao regime prescrito de tratamento conforme indicado.

3.3 Inibidor da bomba de prótons

Os IBP atuam como supressores de acidez gástrica, as substâncias ativas Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, são tomadas por milhões de pacientes para prevenção e tratamento de doenças gastro-esofágico e a prevenção de complicações gastroduodenais associadas ao uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), há um aumento da utilização de IBP em doentes a tomar bifosfonatos orais, que são drogas anti osteoporóticas eficazes, mas podem ser responsável por dispepsia.

Estudos laboratoriais demonstraram que um IBP - Omeprazol, é associado com um risco aumentado de fraturas vertebrais. Nas mulheres pós-menopausa o risco é 3 vezes maior, pois ao diminuir a absorção óssea, essa bomba de prótons através de um efeito direto sobre a atividade do osteoclasto, permite que a manutenção do ambiente ácido, necessário para solubilização de minerais e de hidrólise da matriz óssea seja modificado. O ambiente ácido no trato gastrointestinal pode alterar a solubilidade do cálcio e fosfato, em contraste com estes dados, demonstrou-se que mudar o pH gástrico pelo uso de omeprazol não modifica a absorção intestinal líquida dos diversos minerais da comida.

Em mulheres de idade superiores a 65 anos, o Omeprazol reduz a absorção de carbonato de cálcio em comparação com o gluconato de cálcio ou o citrato de cálcio, que são absorvidos de forma diferente e independente do pH.

A ligação entre terapia de Omeprazol e a osteoporose pode ser a diminuição na absorção de cálcio, relacionada à supressão de ácido no estômago⁷⁹.

Vestergaard et Al não observaram um efeito de duração, mas que a duração máxima da exposição potencial de IBP tinha 5 anos⁸⁰, em contraste com o estudo de Yang et Al. com uma duração máxima de exposição de 15 anos, que observou uma forte associação entre aumentando a duração da utilização e aumentando o risco de fratura de quadril⁸¹.

Além disso, Targownik et AL mostraram recentemente que o aumento do risco de fraturas relacionadas a osteoporose é observado pela duração da exposição de Omeprazol, superior a 5 anos⁸².

Uma consequência de longa duração potencial do uso prolongado de Omeprazol é a diminuição da vitamina B12, que pode estar associada com a baixa densidade óssea mineral e fraturas⁸³.

O uso de Omeprazol pode ter um efeito indirecto no metabolismo ósseo, através da diminuição na absorção de folatos, riboflavina e vitamina B12, que por sua vez influencia o plasma homocisteína total, o nível que está associado com o risco de fratura de quadril e reduzido BMD e finalmente, a dieta dos usuários de Omeprazol pode ser diferente por causa da intolerância secundária à gastrite⁸⁴.

Existe a necessidade de compreender que os IBP não são “protetores”, são medicamentos. E que a evidência clínica recente, associa a utilização dos IBP ao risco de fraturas ósseas (anca, punho ou coluna) na sequência da redução da absorção de cálcio, principalmente em idosos e doentes com outros fatores de risco.

Os doentes em risco de desenvolver osteoporose devem ser tratados de acordo com as normas de orientação clínica em vigor e garantir a adequada administração de cálcio e vitamina D2, e antes de se iniciar qualquer terapêutica com IBP no doente com sintomas dispépticos, devem adotar-se medidas não farmacológicas e excluir fatores que induzam a esta sintomatologia como o uso de corticosteróides, bifosfonatos orais, anti-inflamatórios não esteróides, ácido acetilsalicílico, infeção por *Helicobacter pylori*, cancro gástrico, estenose e ulceração grave. Segundo, a DGS em 2016 foram vendidos em Portugal 7 milhões de embalagens de IBP, mais de 30% que em 2010.

Aconselhar ao doente EVITAR:

Figura 2 - Ilustração do que evitar antes de terapêutica com IBP⁸⁵



Caso um doente já tenha iniciado a terapêutica com IBP e esta não for necessária e a situação clínica justificar a sua interrupção, esta deve ser gradual, reduzir a dose a 50% durante 1-2 semanas e suspender o IBP após uma semana com a menor dose.

Podemos estar atentos a alternativas aos IBP como os antiácidos, antagonistas dos receptores de H_2 , (cimetidina, ranitidina e famotidina), protetores de mucosa gástrica (alginate sódio e sucralfato), vale ressaltar a orientação ao paciente que caso os sintomas persistam ele deve retornar ao médico. Os doentes com alto risco de osteoporose devem sempre ser alvo de atenção particular⁸⁵.

3.4 Hipogonadismo

O hipogonadismo, é um fator importante de risco para baixa da densidade mineral óssea e fraturas osteoporóticas em homens, com aumento da remodelação óssea e rápida perda óssea⁸⁶.

A terapia de privação de andrógeno (ADT), usando os agonistas do hormônio libertador de gonadotrofinas (GnRH), pilar no tratamento do cancro de próstata, e de 17% (1 em cada 6 homens), portanto o hipogonadismo relacionado tratamento potencializou a osteoporose e aumentou o risco de fratura de quadril e fraturas vertebrais⁸⁷.

Inibidor de Aromatase (AI) é considerado o tratamento adjuvante padrão ouro para o cancro de mama em mulheres pós-menopausadas cuja incidência é de uma em cada oito mulheres, sendo responsável por 14% das mortes relacionados com o cancro. A enzima Aromatase converte andrógenos em estrógenos, assim a perda óssea e risco aumentado de fraturas e efeito colateral da terapia com AI.

O estudo da sociedade europeia de oncologia⁸⁸ em 2014, publicou diretrizes clínicas para a saúde óssea em pacientes com cancro, incluindo a próstata e mama com três áreas distintas:

- metástases ósseas são comuns em muitos tumores sólidos incluindo próstata com hipercalcemia e fraturas.

-Tratamentos oncológicos incluído a terapia de reposição de andrógeno (ADT) afeta de forma adversa o processo de remodelação óssea normal.

-O microambiente da medula óssea está envolvido em processos metastáticos, portanto o tratamento com o osso diminui essas metástases com melhoria expectativa vida.

Células de cancro de mama e próstata circulantes têm uma afinidade particular pelo osso, o nicho de células-tronco hematopoiéticas parece ser o local de células tumorais adormecidas que apenas resultam em recaída muitos anos após o diagnóstico, têm a capacidade de produzir uma ampla gama de citocinas derivadas de tumor causam dano osteolítico é mediado em grande parte pela estimulação de osteoclastos e fatores de crescimento, à hormona paratiroide, produção de ativador do recetor do fator nuclear kappaB ligante (RANKL) por células da linhagem osteoblástica.

Isto levará à ativação de osteoclastos e perturbação do equilíbrio da formação de novo osso e reabsorção óssea. De todos os tipos de tumor, os pacientes com câncer de mama têm a maior incidência de complicações esqueléticas na ausência de tratamentos direcionados ao osso. Os fatores de risco para fraturas relacionadas à osteoporose foram validados em mulheres pós-menopausadas, mas não especificamente definidas para mulheres com histórico de cancro de mama ou homens com cancro de próstata.

Os fatores que aumentam o risco de fratura em mulheres na pós-menopausa com cancro da mama são:

- Tratamento com inibidor de Aromatase (AI): T-score de DMO de $<-2,5$; Idade crescente (> 65 anos);
- Uso de corticosteróide oral por mais de 6 meses ;
- Índice de massa corporal (IMC) baixo ($<20 \text{ kg} / \text{m}^2$) ;
- História familiar de fratura de quadril ;
- História pessoal de fratura por fragilidade após os 50 anos ;
- fumar.

Nos homens com cancro de próstata, a terapia de privação de androgénio, aumenta o risco e os outros fatores provavelmente também são válidos.

No rastreio da osteoporose nesses pacientes, a deficiência de estrogênio é a principal causa de perda óssea acelerada, levando a um aumento na incidência de fraturas.

Consequentemente, a privação de estrogénio em mulheres com câncer de mama e em homens recebendo terapia de privação androgénica (ADT) acelerará a renovação óssea levando a uma diminuição na densidade mineral óssea (DMO) e 40% a 50% na incidência de fraturas.

Em pacientes de risco, no algoritmo da prevenção da perda de massa óssea, é necessária uma avaliação dos fatores de risco clínicos e a medição da DMO por meio da absorciometria por raios X duplo (DXA), exames e avaliação de fatores de riscos clínicos com o FRAX, isto é válido para as mulheres pós-menopausa com cálculo de risco de fratura em 10 anos, embora o tratamento anti-cancro não seja incluído como um fator de risco.

A perda óssea induzida pelo tratamento do cancro representa uma ameaça significativa à saúde óssea em mulheres na pré-menopausa com cancro de mama. As ferramentas atuais de avaliação de risco de fratura são baseadas em dados de mulheres saudáveis na pós-menopausa e não abordam adequadamente os riscos associados aos tratamentos em mulheres mais jovens na pré-menopausa, o escore T é $<-2^{89}$.

A diferença em relação ao estudo e diretriz 2012, da Sociedade Europeia de clínica e aspetos económicos da osteoporose - ESCEO- que orienta o tratamento anti reabsorção para mulheres na pré-menopausa com supressão ovariana para reduzir os níveis de estrogênio circulante, o escore T é $<-1,0$ ou presença de mais de uma fratura vertebral ou história de fragilidade fratura⁹⁰.

3.5 Anticoagulantes

A trombose pode ocorrer em qualquer veia do organismo, mas é mais frequente nos membros inferiores.

Fatores que aumentam o risco de trombose venosa profunda:

- Idade superior a 40 anos,
- Repouso prolongado,

- Cirurgia com duração extensa,
- Complicação de uma cirurgia,
- Anestesia geral, imobilidade,
- Trauma.

O tromboembolismo venoso é uma complicação grave que pode ocorrer após fraturas.

O tratamento anticoagulante mais utilizado é com a heparina de baixo peso molecular (HBPM). Existem estudos que mostram que essa droga pode interferir no metabolismo ósseo.

Tanto a HBPM, quanto o warfarin em baixas doses, estão sendo utilizados em substituição ao uso tradicional da heparina não fracionada, estes representam as drogas mais eficazes no combate à trombose venosa profunda, com a vantagem da HBPM não necessitar de controle laboratorial para o ajuste da dosagem. A heparina é eficaz na prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos. *In vitro*, a heparina inibe a diferenciação e função dos osteoblastos, e *in vivo* diminui a formação óssea e aumenta a reabsorção óssea. A heparina liga-se à osteoprotegerina, o recetor charmariz para o RANKL, permitindo que o RANKL induza a osteoclastogénese.

Cerca de um terço dos pacientes que recebem terapia a longo prazo com heparina exibem uma diminuição na DMO, mas fraturas raramente ocorrem e são menos frequentes em pacientes com heparina de baixo peso do que em heparina não fracionada. Os anticoagulantes orais e seus efeitos no metabolismo ósseo são controversos.

Anticoagulantes com atividade antagonista da vitamina K, como a varfarina, inibem o acúmulo de osteocálcina na matriz óssea extracelular⁹¹.

Embora estes sejam efeitos potencialmente negativos, a evidência de que a varfarina causa osteoporose, em fraturas alguns trabalhos afirmam que a interferência na formação de reparo ósseo em outros não houve interferência, portanto os estudos são inconclusivos⁹².

A revisão de alguns textos sobre o uso Varfarina anticoagulante oral em mulheres pós-menopáusicas, associada a osteoporose com diminuição da densidade mineral óssea em quadril e calcânhar em 2 anos e com pior qualidade de vida e aumento das taxas de fraturas nos 3 a 5 anos de acompanhamento, no centro médico da universidade da Califórnia⁹³; pacientes em uso de varfarina a longo prazo apresentam redução da densidade óssea na coluna lombar considerada em 70 pacientes com valvulopatia reumática dos 103 pacientes

aleatórios no departamento de Reumatologia da Universidade de Mashhad, Irão⁹⁴; com avaliação de calcâneo por máquina de ultrassom quantitativo (QUS) dos 130 pacientes crônicos usando varfarina duas vezes mais propensos a ter osteoporose em comparação 140 não usuários de varfarina em pacientes atendidos no ambulatório do hospital Pulau Pinang, Malásia⁹⁵.

3.6 Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes são outras drogas que podem causar perda óssea, mas os mecanismos responsáveis não são claros, pacientes com epilepsia têm um risco aumentado de fraturas, e a própria epilepsia ou seu tratamento podem influenciar a patogênese das fraturas. Isto é particularmente lamentável para pessoas com epilepsia, pois elas já têm uma propensão aumentada a fraturas devido a outros efeitos colaterais de medicamentos (por exemplo, ataxia), défices neurológicos coexistentes (por exemplo, paralisia cerebral) e quedas relacionadas a convulsões⁹⁶.

Assume-se que os fármacos antiepiléticos como a fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e em altas doses topiramato, sendo estas drogas indutoras de enzimas hepáticas, os riscos de fraturas são de 40 a 80%, com o decréscimo do conteúdo mineral dos ossos em 20-65% dos pacientes. A redução na densidade mineral óssea pode ser detetada durante os primeiros 1-5 anos de tratamento⁹⁷. Ao atuarem como indutores do citocromo P450 regulam positivamente as enzimas responsáveis pelo metabolismo da vitamina D, com o efeito de converter a 25 (OH) vitamina D em metabolitos inativos, tanto em adultos e em crianças, associadas a níveis mais altos de paratormônio, fosfatase alcalina óssea, um declínio significativo no N-telopeptídeo na urina em especial nos pacientes que usam fenitoína após um ano, desenvolvendo um padrão bioquímico consistente com hiperparatiroidismo secundário e remodelamento aumentado.

Pacientes mulheres pós-menopáusicas, apresentam perda óssea significativa no calcâneo, em mulheres com epilepsia tratada com fenitoína temos igual perda óssea significativa do colo femoral em mulheres jovens pré-menopáusicas tratadas com monoterapia com fenitoína, isso após um ano de uso terapêutico.

Portanto, a longo prazo podem entrar na menopausa com massa óssea abaixo do normal e sua vulnerabilidade a fraturas pós-menopausa pode ser consideravelmente aumentada.

Não se pode dizer o mesmo em relação a carbamazepina, há hipótese desta não ter efeito tão adverso sobre citocromo P450, embora tenha demonstrado inibir a formação óssea e a absorção intestinal de cálcio, logo não induzir ao hiperparatiroidismo secundário ou ao aumento da renovação óssea, estudos entre vários pesquisadores não são conclusivos⁹⁷.

A terapia anticonvulsivante a longo prazo leva a uma baixa densidade mineral óssea: há evidências dos efeitos diretos da fenitoína e da carbamazepina sobre as células semelhantes a osteoblastos humanos⁹⁸.

O efeito específico no osso de novas drogas anticonvulsivantes não indutoras do citocromo P450, é limitado com resultados conflitantes, citamos: oxcarbazepina, a gabapentina de nova geração, lamotrigina, topiramato e clonazepam, todos estes estão associados à baixa densidade mineral óssea e a alterações no metabolismo ósseo.

O tratamento a longo prazo com gabapentina pode levar à perda óssea no quadril e na coluna lombar.

Em homens mais velhos confirmou-se a perda óssea no colo femoral pela gabapentina⁹⁹.

A incidência cumulativa de epilepsia na vida é de 3% e mais da metade desses casos começam na infância.

Estudos relataram mudanças variáveis na densidade mineral óssea, e mudanças variáveis de diferentes reações bioquímicas em crianças que usam anticonvulsivantes.

O efeito de drogas antiepiléticas mais antigas (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e ácido valpróico) no estado mineral ósseo tem sido examinado.

O efeito de novas drogas incluindo oxcarbazepina, topiramato, lamotrigina e levetiracetam no metabolismo ósseo em crianças epiléticas não foi bem estabelecido.

Níveis séricos de cálcio e fosfato baixos e os níveis séricos de fosfatase alcalina e paratormônio foram significativamente altos de crianças epiléticas, por períodos de 6 meses ou mais apresentam alteração significativa nos marcadores bioquímicos e radiológicos.

Segundo vários estudos que citamos: estudo de Rauchenzauner *et al.* Shellhaas *e outros*, constataram que a insuficiência de vitamina D foi altamente prevalente; Zhang *et al.* Quanto maior a duração (≥ 2 anos) das drogas anti epiléticas, os efeitos mais graves sobre a densidade mineral óssea estes avaliados por ambos os marcadores bioquímicos associada a redução da 25-hidroxivitamina; D. Lee *et al.*

Crianças epiléticas expostas por 2 anos, tinham hipovitaminose D e uma diminuição significativa densidade mineral óssea¹⁰⁰.

Portanto, fica a recomendação da necessidade de avaliação do estado mineral ósseo desses pacientes após um tempo de 6 meses do uso de drogas anti epilépticas.

4 Métodos de Diagnóstico

4.1 História Clínica

Numa fase inicial é fundamental o médico avaliar a história clínica do indivíduo, sendo que esta avaliação deve ser aplicada a todos os indivíduos com mais de 50 anos, numa busca de fatores de risco para a osteoporose. Na observação clínica devem ser avaliados os sintomas e sinais que levantem suspeitas acerca da presença de causas de osteoporose secundária, avaliação detalhada de fármacos e fraturas vertebrais⁶⁸.

O clínico deverá suspeitar de fraturas vertebrais na presença de cifose e/ou diminuição da altura, bem como na presença de dorsalgia ou lombalgia aguda.

4.2 Avaliação Laboratorial

Quando o indivíduo já possui o diagnóstico de osteoporose deve - se proceder a uma avaliação laboratorial de forma a identificar as causas mais regulares de osteoporose secundária. Assim, deve-se proceder às seguintes análises⁶⁸, que permitem detetar mais de 90% dos distúrbios secundários.

No sexo masculino, em 30-60% casos de osteoporose secundária, há uma causa secundária identificável, sendo mais comuns o hipogonadismo, os glicocorticóides e o alcoolismo.

Nas mulheres na perimenopáusa, 50% sendo causas secundárias para osteoporose, mais comum, hipogonadismo, tireotoxicose e os anticonvulsivantes¹⁰¹.

Avaliação laboratorial de rotina/exclusão causas secundárias:

- Hemograma completo;
- Velocidade de sedimentação ou proteína C reativa;
- Cálcio sérico (total corrigido para albumina ou ionizado);
- Fósforo sérico;
- Perfil hepático com GGT;
- Glicose;
- Função tiroideia;

- 25-hidroxivitamina D;
- Excreção urinária de cálcio (urina 24);
- PTH;
- Fosfatase alcalina;
- Creatinina sérica;
- Eletroforese proteica;
- Radiograma da coluna dorsal e lombar de perfil (avaliar a existência de deformação vertebral);
- Mulher pré-menopausa: LH, FSH, estrogênio;
- Homens: LH, FSH, testosterona total e livre, SHBG, PSA;
- Biopsia óssea crista ilíaca

Deve-se, estar atento para os casos em que os resultados sejam normais, mas com uma gravidade osteoporótica incomum para a idade\gênero, sendo indicado exames complementares, inclusive a biopsia óssea¹⁰².

Em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, a medida de calciúria de 24 horas, deve ser incluída, pois se acredita em uma hipercalciúria idiopática 10-20% casos, caracterizados por aumento de cálcio urinário em pacientes normocalcemicas, podem estar envolvidos na patogênese da diminuição da massa óssea, por mecanismos como perda renal primária de cálcio, perda tubular de fosfato, hipovitaminose D que ocasiona menor absorção intestinal de cálcio, seguido de aumento de PTH e reabsorção óssea, além disso, uma diminuição dos níveis de cálcio urinário¹⁰³.

4.3. Marcadores de Remodelação Óssea

Alguns autores consideram que não existem evidências científicas que justifiquem a aplicação de biomarcadores para avaliação do metabolismo ósseo no diagnóstico da osteoporose⁴⁸. Não obstante, esta técnica pode ser utilizada em casos específicos para melhorar a monitorização

da terapêutica, promoção à adesão ao tratamento e avaliação da resposta a fármacos em estudo¹⁰⁴. Existem diversos marcadores bioquímicos disponíveis¹⁰⁴:

- Marcadores de formação óssea: fosfatase alcalina óssea, osteocálcina sérica, e propéptido do colagénio tipo I (P₁NP);
- Marcadores de reabsorção óssea: piridolinas urinárias (desoxipiridolina), N-telopéptidos urinários [NTX] e C-telopéptidos urinários e séricos [CTX]).

O propeptido do colagénio tipo I (P₁NP), o principal constituinte da matriz óssea, observa-se com concentrações elevadas em pacientes com turnover ósseo aumentado, como na doença de Paget, na osteoporose pós-menopáusica e em metástases ósseas, tratamento com drogas anabólicas como a teriparatida (hormônio paratiroidiano).

A hidroxiprolinúria era muito utilizada na monitorização da patologia óssea de Paget, porém a validade dos seus resultados encontrava - se dependente da técnica de doseamento, sendo que outros marcadores demonstraram - se mais fiáveis e específicos¹⁰⁴.

Por causa deste fato a utilização da hidroxiprolinúria tem diminuído e está a ser substituída pela NTX.

Comparativamente à DEXA, os marcadores de metabolismo ósseo, permitem avaliar a dinâmica da formação e da reabsorção óssea, não devem ser usados para diagnóstico da osteoporose, portanto, possibilita a monitorização da eficácia da terapêutica tão logo ela seja instituída e podem detetar uma resposta após dois ou três meses. Podemos cita a estrogenterapia que diminui os valores tanto dos marcadores de formação quanto de reabsorção, com níveis de pré-menopausa em três a seis meses de tratamento; os bifosfonatos, por sua vez, reduzem indicadores de reabsorção apos 6 semanas do início terapêutico; ficando a critério medico o intervalo de dosagem conforme o esquema de tratamento, devendo haver uma medida basal para posteriores comparações.

Tabela 3 - Marcadores de remodelação óssea¹⁰⁵

Conheça as diferenças entre os marcadores de remodelação óssea	
Marcador	Peculiaridades
P1NP	<ul style="list-style-type: none"> • Recebe pouca influência da ingestão alimentar • É metabolizado pelo fígado, mas não afetado em disfunção renal
Fosfatase alcalina óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Apesar do aperfeiçoamento dos ensaios laboratoriais nos últimos anos, apresenta cerca de 15% de reatividade cruzada com a isoforma hepática • Não é influenciada por disfunção renal
Osteocalcina	<ul style="list-style-type: none"> • É metabolizada pelos rins, razão pela qual seus níveis são afetados em disfunção renal • Tem comparação dificultada pelo uso de diferentes ensaios para medir o peptídeo intacto ou seus fragmentos
CTx/NTx	<ul style="list-style-type: none"> • São dosados em soro ou urina • Recebem influência do ritmo circadiano, devendo ser colhidos sempre no mesmo horário
Piridinolina/desoxipiridinolina	<ul style="list-style-type: none"> • Seguem o ritmo circadiano • A piridinolina é menos específica, podendo ser derivada também de tendões, cartilagem e vasos sanguíneos • A desoxipiridinolina é mais específica, estando em ossos e na dentina
Fosfatase ácida	<ul style="list-style-type: none"> • Possui uma isoenzima, a TRAP 5b, que apresenta alta correlação com a remodelação óssea e pode ser utilizada para esse fim
■ Formação ■ Reabsorção	

De uma maneira geral, o CTx ou NTx utiliza-se para os inibidores de reabsorção óssea, o P1NP ou a fosfatase alcalina para os fármacos que estimulam a formação do osso.

O NTx, é um dos mais referenciados na literatura científica, porém, apresenta dois problemas: alto custo por teste, com dosagem em urina antes das 10:00 horas da manhã; o que exige que a creatinina urinária seja sempre medida, com uma variabilidade de interensaios acima do espectável.

Assim, a dosagem do CTx soro, do ponto de vista prático, tem mais vantagens em custos e reprodutibilidade¹⁰⁶.

O CTx sérico apresentou a maior elevação em mulheres pós-menopausadas, osteoporóticas e osteopenia quando comparadas às mulheres na pré-menopausa.

O NTx urina mostrou o maior aumento em pacientes osteopenicos¹⁰⁷.

Alguns pesquisadores, entretanto, tem utilizado o NTx-U, por meio do método (Elisa) para avaliar o período de um ano após o ciclo menstrual final, ou seja 12 meses de amenorreia, em pacientes com idade de 42-52 anos, e com essa abordagem identificar a perda óssea durante e após a transição da menopausa, pois o NTx-U começaria a aumentar nesse intervalo, com

pico cerca de um ano após, seguido de níveis decrescentes, portanto esse período de transição da menopausa, é uma janela de oportunidade para intervir nos casos de perda óssea rápida no osso cortical que no período após a menopausa excede a do osso trabecular, pois o mesmo contribui para a resistência à fratura e dano na microarquitetura permanente, há que pensar entretanto, que a perda óssea pode ser rápida se a formação óssea não for proporcionalmente elevada, portanto, há que combinar exames de marcadores de formação óssea¹⁰⁸.

Quanto á avaliação no paciente oncológico, os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo podem fornecer informações sobre o prognóstico e a resposta a tratamentos específicos do osso, mas não são recomendados para uso clínico de rotina¹⁰⁹.

No DEXA esta detecção apenas pode ser efetuada após seis meses ou mais frequentemente, após um ou dois anos¹⁰⁴. Na realidade clínica do cotidiano a utilização de marcadores é limitada e existe uma grande variabilidade entre os indivíduos, bem como sobreposição entre indivíduos normais e osteoporóticos¹¹⁰.

4.4 Radiologia

As radiografias convencionais são um método pouco sensível para a detecção de perda de massa óssea, com isso a perda de massa óssea só é notada numa fase tardia da doença, quando o indivíduo já perdeu cerca de 30% de massa óssea. Assim, não são utilizadas radiografias convencionais como método de diagnóstico de osteoporose, mas é um método muito utilizado, e válido, no diagnóstico de fraturas osteoporóticas.

Na coluna vertebral podem ser efetuadas radiografias em casos de cifose, perda de altura ou dor óssea. Nestas situações podem - se verificar alterações na altura ou forma das vértebras, ou seja, achatamento vertebral, vértebras em forma de cunha ou bicôncavas ou em forma de bolacha.

Existem métodos morfométricos para a quantificação da altura vertebral e avaliação seriada de fraturas, como a utilização de radiografias de perfil com monitorização da redução da altura dos corpos vertebrais¹¹¹. Importa realçar a importância das radiografias no diagnóstico de fraturas ósseas em várias localizações e na detecção de causas secundárias de osteoporose, como é o caso de metástases.

4.5 Absorciometria radiológica de dupla energia

No final dos anos 80 a DEXA era a técnica utilizada para quantificar a massa óssea. Num estudo feito em 1998 foi demonstrado a correlação entre níveis baixos de massa óssea a

coluna lombar e colo femoral e o aumento do risco de fraturas, mas a acuidade de determinação do risco de fratura varia da área avaliada pela DEXA¹¹².

Alguns parâmetros desta técnica, como a reprodutibilidade, precisão, exatidão e segurança, tornaram este o método mais utilizado na avaliação da massa óssea, isto é, o método mais aplicado para verificar a quantidade de osso. Atualmente, este ainda é um método importante para o diagnóstico de osteoporose e permite avaliar o risco de fratura e monitorizar o efeito da terapêutica¹¹³. Deve ser realizada em pacientes com risco de perda óssea acelerada induzida pelo tratamento do cancro¹¹⁴.

Nas mulheres pós - menopáusicas o diagnóstico de osteoporose é efetuado pelo DEXA. Este método avalia o esqueleto periférico e central, bem como o osso trabecular e cortical. Por norma a densidade da massa óssea é determinada na coluna lombar, onde se encontra representado o osso trabecular, e no colo do fêmur, onde se encontra representado o osso cortical. Segundo a Direção Geral da Saúde, a norma de orientação clínica é, que os indivíduos com mais de 65 anos que apresentem uma DEXA com resultado normal não necessitam repetir exame, no caso de mulheres em perimenopáusia com valor normal, esta será repetida após os 65 anos, caso seja revelada osteopenia, o exame deve ser repetido 5 anos após¹¹⁵.

A osteoporose é considerada grave quando os valores obtidos pelo DEXA se associam a fraturas de fragilidade. A perda de massa óssea avaliada desta forma relaciona - se de forma direta com o risco de fratura, sendo que a diminuição da densidade de massa óssea num desvio padrão duplica o risco de fratura¹⁴. Em muitos casos este método não é utilizado de forma adequada, pelos que os resultados são mal interpretados clinicamente.

Os resultados podem ser otimizados com o correto manuseamento do equipamento, ou seja, com o controlo de qualidade diário, correto posicionamento do indivíduo, uniformização de procedimento e pelo conhecimento da variação do equipamento para calcular a diferença mínima clinicamente significativa.

4.6 Avaliação da qualidade óssea

As técnicas de avaliação da microarquitetura e conectividade do tecido ósseo, assim como da sua resistência e mineralização devem ser efetuadas por técnicas não invasivas e seguras, que apresentem o mesmo nível de reprodutibilidade e precisão da DEXA, tal como a histomorfometria, tomografia quantitativa microcomputadorizada, ressonância magnética de alta precisão e avaliação quantitativa por ultrassom.

A histomorfometria, permite a avaliação da qualidade óssea pela análise de fragmentos de biópsia óssea da crista ilíaca. A avaliação dos fragmentos de forma computadorizada permite quantificar os parâmetros em lacunas de reabsorção óssea, isto é, a profundidade de reabsorção e área¹¹⁶. Inicialmente a absorção seletiva de raios X pelos fragmentos de biópsia permitia avaliar o grau de mineralização por unidade de volume, sendo que atualmente esta avaliação é efetuada de forma mais rigorosa através da microscopia eletrônica. Contudo, a histomorfometria é um método bidimensional e indireto quando avalia a estrutura trabecular, sendo que é efetuada no osso ilíaco e não na coluna vertebral. Mais ainda, este é um método invasivo.

Na tomografia quantitativa microcomputadorizada, são avaliadas as três dimensões dos fragmentos do osso trabecular, pelo que é possível avaliar o volume trabecular, número e espessura das trabéculas e a sua conectividade. Esta é uma técnica que permite a quantificação do volume ósseo, espessura e número das trabéculas e separação e densidade da sua conexão, sendo estes parâmetros de microarquitetura que se relacionam com a resistência óssea diretamente.

A ressonância magnética de alta resolução, pode ser efetuada *in vitro* e *in vivo*. Esta permite avaliar o volume trabecular e quantificar as modificações dos elementos horizontais, estrutura e resistência no osso trabecular do rádio distal, e avaliar a estrutura trabecular no osso do calcâneo¹¹⁷.

Já a avaliação quantitativa por ultrassom, permite avaliar de forma indireta a qualidade do osso e o risco de fratura, fornecendo informações adicionais às obtidas na DEXA. Este é um método que tem sido amplamente utilizado, essencialmente em locais onde a DEXA não é acessível.

5 Medidas preventivas

Enquanto anteriormente a osteoporose era tida como uma patologia normal, associada ao envelhecimento, agora esta é vista como uma patologia que deve ser tratada antecipadamente, prevenindo - a¹¹⁸.

Salientamos a necessidade de maiores estudos, incentivos e orientação da classe médica, para melhor prevenção da osteoporose por causas secundárias, como uma forma de combate a um problema crescente que as fraturas osteoporóticas representam, visando um futuro que teremos maior longevidade, buscando uma melhor qualidade de vida. Passando por correta orientação do paciente, obtendo uma adesão melhor ao nível da conscientização dos riscos para a sua saúde.

Existem três tipos de prevenção da osteoporose¹¹⁹:

- Primária: atua numa fase precoce e impede a perda de massa óssea;
- Secundária: o objetivo é impedir que ocorressem fraturas;
- Terciária: ocorre em indivíduos com história prévia de fraturas, onde o objetivo é impedir o seu reaparecimento.

A prevenção primária, pode ser aplicada em idades muito jovens, com a aplicação de medidas que maximizam o pico de massa óssea. Este pico é geneticamente determinado, mas pode também estar associado ao estilo de vida e saúde da população em que o indivíduo se integra. Neste grupo enquadram - se os fatores nutricionais, exercício físico e consumo de álcool, drogas e tabaco, que influenciam a aquisição do pico de massa óssea⁶.

Existem ainda na literatura alguns fatores descritos que podem causar atraso ou diminuição do pico de massa óssea, como a anorexia nervosa e atividade aeróbica intensa⁴⁸. Existem várias medidas a utilizar na prevenção primária e secundária que podem reduzir o risco de fraturas, como uma alimentação equilibrada com aporte de cálcio e de vitamina D. Este aporte deve seguir as doses diárias recomendadas, apesar de não existir uma evidência científica de que o cálcio tomado de forma isolada tenha eficácia na prevenção de fraturas¹¹⁸.

Prevenir a ocorrência de fraturas é a prioridade no tratamento de indivíduos com osteoporose.

5.1 Cálcio e Vitamina D

Tanto o cálcio como a vitamina D são elementos fundamentais no processo de formação e desenvolvimento do tecido ósseo, pois pela combinação destes dois suplementos permite reduzir de forma significativa o risco de fraturas¹²⁰.

A administração adequada de cálcio ao longo da vida é determinante para o crescimento ósseo, e pode ser determinante na obtenção do pico de massa óssea, sendo que um balanço negativo de cálcio sérico, com hiperparatiroidismo secundário compensatório, aumenta a reabsorção óssea de forma significativa⁶.

A quase totalidade de reservas de cálcio, cerca de 99%, encontram - se no esqueleto e estas são mobilizadas sempre que os níveis de cálcio sérico diminuem.

A Direção Geral de Saúde (DGS) considera que a população adulta necessita de 1000 mg/dia de cálcio elementar até aos 50 anos, sendo que depois esta necessidade aumenta para os 1300 mg/dia¹²¹.

Alguns autores afirmam que, nos adultos, o consumo de cálcio é cerca de metade do recomendável⁵⁰. Nos casos em que o consumo diário não chega para suplementar as necessidades de cálcio é recomendada a sua suplementação.

A suplementação do cálcio deve ter em conta o risco cardiovascular dos indivíduos. Nos casos em que o cálcio apresenta níveis normais não foi registado um aumento do risco cardiovascular, mas quando a toma diária excede os 1400 mg existe um aumento do risco⁴.

Há relatos de efeitos secundários da suplementação com cálcio a obstipação e outras alterações gastrointestinais como náuseas e dispepsia⁶. No mercado existem diversos sais de cálcio, sendo o carbonato e citrato de cálcio os mais utilizados.

O carbonato de cálcio apresenta na sua constituição 40% de cálcio e quando não existem secreções gástricas, deve ser tomada com refeições para otimizar a sua absorção⁶. Por sua vez, o citrato de cálcio apresenta na sua constituição 21% de cálcio, apesar de ser mais caro do que o carbonato de cálcio a sua absorção não depende do ácido gástrico, pelo que também apresenta menores efeitos adversos⁶.

A forma ativa da vitamina D, o calcitriol, no processo de homeostase óssea, inclui a regulação do metabolismo do cálcio com o aumento da absorção intestinal, reabsorção renal e mobilização da cálcica do osso¹²².

A exposição solar é a maior fonte de vitamina D, sendo que os níveis desta vitamina diminuem com o envelhecimento.

No processo de envelhecimento existe uma diminuição da absorção intestinal de cálcio e vitamina D e, conseqüentemente, uma diminuição sérica destes compostos⁵⁰. O próprio envelhecimento renal aumenta o decréscimo da ativação da vitamina D. A localização geográfica dos indivíduos, pigmentação cutânea, quantidade de pele exposta à luz solar e a utilização de protetor solar determina os valores de absorção da vitamina D.

A vitamina D pode ser adquirida pela ingestão de alguns alimentos como na gema do ovo, atum, sardinha, salmão, óleo de fígado de bacalhau e outros. Em Portugal não existem dados quanto à insuficiência de vitamina D, mas globalmente existe milhões de indivíduos com déficit de vitamina D.

A vitamina D, quando em níveis adequados, encontra - se relacionada com uma boa saúde óssea e da saúde de forma geral. Como suplemento vitamínico existem diferentes opções no mercado, como o ergocalciferol, composto de vitamina D2, e o calcitriol, composto de vitamina D3⁵⁰. Uma literatura de 2014 considera que a toma de suplementos de vitamina D3 deve ser feita de forma responsável, segura e eficaz, numa dose de 700 a 800 UI por dia, sendo que esta dose melhora a saúde óssea e reduz o risco de fraturas osteoporóticas nos idosos e em mulheres pós - menopausa⁶. O Institute of Medicine recomenda um aporte 400-600 UI/dia, valores mais altos de 800-1.000UI/dia para adultos com 50 anos ou mais¹²³. Contudo, a tomada de vitamina D gera alguns efeitos secundários, como a hipercalcemia e a hipercalcúria¹²⁴.

5.2 Exercício Físico

O exercício físico é muito importante no tratamento da osteoporose e a inatividade física promove a perda de massa óssea¹²⁵.

O programa de tratamento da osteoporose pelo exercício físico incorpora exercícios moderados a intensos, de elevada velocidade, em curtos intervalos de tempo, na água ou no solo, duas a quatro vezes por semana. Não existem linhas orientadoras para a exatidão do tipo, duração e intensidade da atividade física mais adequados¹²⁶.

O ato de fazer caminhadas aumenta a densidade óssea do colo femoral, mas não apresenta nenhum benefício para a coluna vertebral, para onde é recomendado um programa com a combinação de exercícios de resistência, aeróbicos e de impacto¹²⁷.

São recomendadas outras atividades físicas com o objetivo de aumentar o tônus muscular, a propriocepção e o equilíbrio corporal, pela sua melhoria na agilidade, postura, equilíbrio e força. Importa realçar o fato de que o treino aeróbico deve ser evitado, pois por um lado encontra - se associado ao risco de fraturas, por outro não inclui exercícios de força e equilíbrio.

5.3. Outras Intervenções

As quedas associadas ao processo de envelhecimento não devem ser vistas como normais. Devem ser avaliados os fatores de risco, procurando elimina-los do cotidiano dos indivíduos. A intervenção para a prevenção de quedas deve englobar a avaliação da segurança do lar, suspensão de medicação psicoativa, e aconselhamento na utilização de calçado apropriado¹²⁸.

Podemos listar os seguintes fatores:

- Ambientais: tapetes soltos, escadas, iluminação escassa; superfícies escorregadias e obstáculos no chão;
- Médicos: aumento da idade, ansiedade e/ou agitação, doenças cardíacas, desidratação, hipotensão ortostática e insuficiência vascular, deficiência de vitamina D, uso de anticonvulsivos ou psicotrópicos, em virtude de seu efeito sedativo, demência, incontinência urinária urgente e bexiga hiperativa;
- Neuromusculares: falta de equilíbrio, dificuldades visuais, diminuição da sensibilidade proprioceptiva, diminuição da capacidade de transferir ou mobilizar objetos, e doenças neuromusculares, neurodegenerativas ou articulares.

Nos casos em que a osteoporose é causada por causas secundárias, devem ser tomadas medidas específicas.

Os corticóides, são utilizados em diversas patologias e associam - se à rápida perda de massa óssea, com o aumento do risco de fratura¹¹⁹. De forma a prevenir o surgimento deste tipo de osteoporose deve - se atender a alguns fatores como:

- Utilizar uma dose mínima indispensável do fármaco, preferencialmente via tópica ou inalatória;
- Deixar de fumar e limitar o consumo de álcool <3 bebidas/dia;
- Dieta equilibrada, que deve incluir frutas e vegetais por seus efeitos indutor de

alcalose ligeira, vitamina K1 como ser obtida folhas verdes e vitamina K2 em carnes, queijos, ovos, com ressalva especial aos pacientes em uso de anticoagulantes¹²⁹.

- Promover a prática de treino aeróbio ou treino de força;
- Ingerir as doses recomendadas de cálcio e vitamina D;
- Efetuar terapêutica hormonal de substituição, caso não existam contraindicações.

Quando as terapêuticas não farmacológicas não são suficientes para combater o risco de fraturas associado à osteoporose, torna-se necessário conciliar estas medidas com a terapêutica farmacológica.

6 Terapêutica farmacológica

Na osteoporose o objetivo da terapêutica é evitar que ocorram fraturas, sendo que estas podem ir desde a formação óssea até a diminuição da reabsorção e prevenção de quedas. Nas últimas décadas as terapêuticas desenvolvidas têm - se demonstrado muito eficazes. Estas medidas terapêuticas irão ser aprofundadas nos subcapítulos subsequentes.

6.1. Medidas Gerais

O tratamento da osteoporose pode incluir medidas farmacológicas e não farmacológicas, sendo que ambas têm como objetivo primordial obter um bom pico de massa óssea. Para que este objetivo seja atingido é essencial identificar e corrigir precocemente os fatores de risco passíveis de modificação, como os associados ao estilo de vida, isto é, hábitos alimentares e atividade física, que devem ser ajustados muito cedo na vida do indivíduo.

Por conseguinte, para prevenir as fraturas associadas à osteoporose é necessário avaliar e corrigir os fatores de risco para as quedas e traumatismos mínimos¹³⁰. Nas medidas não farmacológicas procura - se manter a massa óssea ao longo da vida, e isto engloba uma alimentação equilibrada, que assegure o adequado aporte alimentar de cálcio e vitamina D, bem como o consumo proteico necessário^{131,132}.

Por outro lado é necessário evitar o consumo excessivo de sódio, álcool, tabaco e cafeína. Os comportamentos alimentares devem ser acompanhados pela prática de exercício físico, cuja atividade deve - se iniciar não após o diagnóstico da patologia, mas já na infância/adolescência. Nas mulheres pós - menopáusicas e idosos deve ser assegurado o correto aporte alimentar, com especial foco no cálcio e vitamina D, acompanhado com o incentivo à prática de exercícios com carga e/ou impacto.

Já no caso de idosos com maior risco de queda existem programas de exercícios adequados para prevenção de quedas, como marcha, fortalecimento muscular e treino de equilíbrio e postura¹³³.

6.2. Critérios de tratamento

Cada indivíduo deve ser avaliado de forma individual, com a identificação do seu risco de fraturas, tratando - os de forma adequada. Os indivíduos com indicação para o tratamento farmacológico têm um índice de densometria óssea menor que -2,5.

Por outro lado, um episódio de fratura de fragilidade representa um critério para terapêutica, sem olhar ao resultado da DEXA. Também a osteopenia sem fratura, mas com a presença de

fatores de risco relevantes, podem gerar uma atuação farmacológica, enquanto que a osteopenia de forma isolada, ou seja, sem a presença de fatores de risco, não tem como diretriz a aplicação de terapêutica farmacológica.

Os fármacos aprovados para terapia na osteoporose são agrupados de acordo com a sua ação em:

- Antireabsortivos: Bisfosfonatos - alendronato, risedronato e ibandronato; raloxifeno e calcitonina; ácido zolendronico.
- Formadores: teriparatida
- Com efeito formador e antireabsortivo: ranelato de estrôncio,

Diferentes estudos, aleatórios e controlados, demonstraram a eficácia dos diferentes fármacos osteoporóticos, com a adição de suplementação diária de cálcio e vitamina D.

Nos idosos em más condições de saúde, como nos idosos institucionalizados, a suplementação com cálcio e vitamina D, aliado às medidas de prevenção de quedas e fraturas podem ser as únicas medidas justificáveis.

6.3 Fármacos Anti-reabsortivos

Na osteoporose pós - menopausa, a terapêutica hormonal de substituição não é considerada de primeira linha, seja pelos seus benefícios na menopausa precoce ou em casos onde se verificam sintomas vasomotores acentuados¹³⁴.

Foi demonstrado que a calcitonina, apresenta um efeito anti fratura no osso trabecular¹³⁵. Porém, este é um fármaco menos eficaz e a sua utilização é limitada pelos casos onde se regista toxicidade, intolerância e contra-indicações a outros fármacos mais eficazes¹³⁵.

Importa salientar que a calcitonina, apresenta um papel importante nos períodos após a fratura, em conjunto com a dor óssea, pelo seu efeito analgésico¹³⁶.

Outro fármaco utilizado é o raloxifeno, modulador seletivo dos recetores de estrogênio e por isso, aplicado na osteoporose pós-menopáusia, este demonstrou-se eficaz apenas na prevenção de fraturas vertebrais ¹³⁷.

Por sua vez, os bisfosfonatos orais, como o alendronato, risedronato e ibandronato, sendo administrados em regime diário, semanal ou mensal são eficazes na redução das fraturas vertebrais e não vertebrais em grupos de risco¹³⁵.

O ácido zolendronico, foi mais eficaz que o risendronato na prevenção da perda óssea em homens e mulheres com uso crônico de glicocorticóides¹³⁸.

Pelos seus efeitos na prevenção de fraturas, vertebrais e não vertebrais, estes são os fármacos de eleição para primeira linha na osteoporose, sendo que devem ser tomados em jejum e com a manutenção da posição ortostática depois da sua tomada, pela sua baixa absorção e potencial agressão da mucosa do esôfago.

Embora as terapias anti-reabsortivas sejam especialmente importantes para pacientes idosos com câncer, elas são normalmente subutilizadas nessa população. A idade avançada está associada ao aumento do risco de neoplasias invasivas, como o cancro de mama e próstata, com maior risco de metástase óssea.

A subutilização de terapias anti-reabsortivas pode ser mais prejudicial em pacientes idosos em comparação com pacientes mais jovens devido a múltiplos fatores de risco de fratura, incluindo diminuições fisiológicas na DMO e aumentos na taxa de fratura vertebral com o aumento da idade¹³⁹.

Considerações especiais devem ser feitas para pacientes idosos, em especial para os tratamentos oncológicos, por vezes o tratamento com bisfosfonatos orais tem baixa adesão, os bisfosfonatos iv podem ser considerados; uma única infusão anual de ácido zoledrónico provou ser eficaz no tratamento da osteoporose pós-menopáusia¹⁴⁰.

Até agora, não foram sugeridos ajustes de dose com base na idade para o denosumabe (MBA-anticorpo monoclonal sintético), e isso seria necessário somente se surgissem problemas de segurança (por exemplo, hipocalcemia grave).

Os bisfosfonatos e o denosumabe previnem a perda óssea associada ao uso da supressão ovariana ou dos inibidores da Aromatase no câncer de mama precoce e na terapia de privação de andrógenos no câncer de próstata; no entanto, apenas o denosumabe possui uma licença específica para perda óssea induzida por tratamento associada à ADT, com redução importante para novas fraturas vertebrais¹⁴¹.

6.4 Fármacos formadores

O ranelato de estrôncio, apesar de se integrar neste grupo apresenta uma dupla ação no osso, isto é, formadora e anti - reabsortiva. Este fármaco não só reduz as fraturas vertebrais como, nos idosos, reduz as fraturas não vertebrais, onde se englobam as fraturas das ancas¹⁴². Apresenta taxa de diminuição de fratura semelhante aos bisfosfonatos, porém, não esta

recomendado uso em pacientes renal crônico, risco de enfarte miocárdio ou tromboembolismo venoso, o que levou em 2012 a European Medical Agency (EMA), a restringir o uso do medicamento em doentes com osteoporose grave para os quais não seja possível outro tratamento.

Ainda existe a consideração de que a teriparatida, deve ser aplicada em casos de osteoporose fraturária grave ou em casos de intolerância e/ou falência a outros fármacos, mas não deve ser utilizada por mais de 18 meses¹⁴³. É paratohormônio humano recombinante, obtido com tecnologia ADN. Única droga para tratamento da osteoporose essencialmente anabólica; apesar de sua eficácia, apresenta desvantagens, tais como administração subcutânea diária, estocagem, refrigeração e o alto custo econômico¹⁴⁴.

6.5 Associação de Fármacos

A associação de fármacos anti - reabsortivos ainda não foi devidamente determinada em estudos de eficácia e segurança, bem como ainda não existem trabalhos de avaliação da associação de fármacos formadores e anti - reabsortivos. Fica assim comprovada a necessidade de se desenvolverem mais estudos nesta temática.

Devem ainda ser desenvolvidas técnicas não invasivas que permitam elucidar quanto à heterogeneidade entre os indivíduos na sua fragilidade óssea, com o aumento do conhecimento quanto à forma como os fármacos atuam na estrutura óssea.

Por outro lado, é fundamental conhecer novas formas de prever o risco de fraturas e identificar os indivíduos com risco absoluto, uma vez que são estes indivíduos que beneficiam com a terapêutica¹⁴⁵.

Não existe uma forma simples de listar os fatores protetores do osso, tal como já se faz para os fatores de risco da osteoporose. Determinar quais as variáveis que se associam a uma melhor qualidade óssea é essencial para obter e manter a melhor qualidade do osso, onde a massa óssea se mantenha acima do limiar fraturário.

Por outro lado, a melhor compreensão destes mecanismos permite o desenvolvimento de terapêuticas que restabeleçam o equilíbrio da remodelação óssea.

Conclusões

A osteoporose é uma patologia muito comum que tem vindo a aumentar a sua incidência ao longo dos últimos anos, associada ao envelhecimento da população mundial. Esta é uma condição que causa morbilidade e mortalidade significativa e, conseqüentemente, deve ser estudada de forma aprofundada, a fim de minimizar os danos que esta causa na sociedade em geral.

A diminuição dos níveis de estrogênio na menopausa é um dos fatores mais relevantes na diminuição da densidade óssea e no surgimento de fraturas sendo que se verifica um aumento da atividade dos osteoclastos e, conseqüentemente, reabsorção óssea.

A manutenção de níveis adequados de cálcio e vitamina D é essencial antes de se recorrer a terapêuticas medicamentosas para o tratamento da osteoporose. Por outro lado, a promoção de atividade física e prevenção de quedas são fundamentais como medidas preventivas no combate às fraturas osteoporóticas.

Muitos são os medicamentos que existem no mercado, e com eficácia comprovada, no combate à osteoporose, sendo que todos eles apresentam elevados perfis de segurança. A evolução dos conhecimentos na área da biologia óssea promoveram o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, como é o caso de anticorpos monoclonais inibidores da esclerostina, conexina 43 e podoplanina.

Apesar de todos os avanços a que assistimos na compreensão da patologia é importante aperfeiçoar os métodos de diagnóstico da osteoporose, de forma a melhorar a deteção precoce da patologia e sensibilizar os profissionais de saúde para o encaminhamento dos indivíduos para tratamento, especialmente doentes de risco.

Referências Bibliográficas

1. Brown, J., Morin, S., Leslie, W., et al. (2014). Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. *Int Arch Med*, 6 (1), 24.
2. Tella. S. & Gallagher, J. (2014). Biological agents in management of osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol*, 70 (11), 1291-1301.
3. Gonçalves, M., Rodrigues, A., Canhão, H. & Fonseca, J. (2013). Osteoporosis: from bone biology to individual treatment decision. *Acta Med Port*, 26 (4), 445-455.
4. Kling, J., Clarke, B. & Sandhu, N. (2014). Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment: A Review. *J Women's Heal*, 23 (7), 563-572.
5. Laires, P., Gouveia, M. & Branco, J. (2010). O Impacto Económico das Doenças Reumáticas. *Estado da Reumatol em Port*, 139.
6. Maeda, S. & Lazaretti-Castro, M. (2014). An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58 (2), 162-171.
7. Tavares, V. (2006). Conceito de Osteoporose. *Acta Reuma Port*, 31 (suppl): S45-S46.
8. Consensus Development Conference. (1993). Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 94, 646-50.
9. Riggs, B., Hodgson, S., O'Fallon, W., Chao, E., Wahner, H., Muhs, J., et al. (1990). Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 322, 802-9.
10. Kanis, J., Borgstrom, F., De Laet, C., Johansson, H., Johnell, O., Jonsson, B., et al. (2005). Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*, 16, 581-9.
11. IOF. (2005). Osteoporosis in Europe: indicators of progress and outcomes from the European Parliament Osteoporosis Interest Group and European Union Osteoporosis Consultation Panel Meeting.
12. Madhok, R., Kerr, H. & Capell, H. (2000). Recent advances: rheumatology. *BMJ*, 321, 882-5.
13. IOF. (2000). World Osteoporosis Day Fact Sheet, <em linha> <http://www.osteofound.org> (consultado a 10 de Fevereiro de 2018).
14. Looker, A., et al. (1997). Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*, 12, 1761-8.
15. Kanis, J. (2002). Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 359, 1929-36.
16. Compston, J. & Rosen, C. (1999). Epidemiology. In *Osteoporosis*. Edited by Compston JE, Rosen CJ. Oxford. Health Press. 2nd Ed.
17. Cooper, C., Campion, G. & Melton, L. (1992). Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*, 2, 285-9.
18. Fonseca, J., et al. (2005). Inflammatory cell infiltrate and RANKL/OPG expression in rheumatoid synovium: comparison with other inflammatory arthropathies and correlation with outcome. *Clin Exp Rheumatol*, 23, 185-92.

19. Cummings, S. & Melton, L. (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 359, 1761-7.
20. Delmas, P. & Fraser, M. (1998). European Union challenges member states to fight the 'silent epidemic' of osteoporosis. *Eurohealth*, 4 (4).
21. Anderson, M. & Delmas, P. (2002). Osteoporosis, an underdiagnosed and undertreated public health issue. *Karger Gazette*, 65, 3-5.
22. Araújo, D., Pereira, J. & Barros, H. (1997). Osteoporose em mulheres portuguesas. *Acta Reuma Port*, 82, 7-13.
23. Silva, J., Carapito, H. & Reis, P. (1999). Diagnóstico densitométrico de osteoporose: critérios de referência na população portuguesa. *Acta Reuma Port*, 93, 9-18.
24. Branco, J., Tavares, V., Briosa, A., Costa, R., Feliciano, R. & Rola, A. (1998). Prevalence of osteoporosis in Portugal. *Osteoporosis Int*, 8 (S3), S191.
25. Marques AA, Lourenço O, Pereira da Silva JA. The burden of osteoporotic hip fractures in Portugal: costs, quality of life and mortality. *Osteoporosis Int*. In press.
26. Instituto Nacional de Estatística. Conta satélite da saúde 2000-2012. Lisboa: INE; 2012
27. Rodrigues VM. Epidemiologia de fraturas osteoporóticas no serviço de urgência dos CHUC (Internet). Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2015. Available)
28. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2013; 24(1): 23-57
29. Aloumanis, K. & Mavroudis, K. (2013). The “depressive” face of osteoporosis and the “osteoporotic” face of depression. *Hormones*, 12 (3), 350-362.
30. Weston, J., Norris, E. & Clark, E. (2011). The Invisible Disease: Making Sense of an Osteoporosis Diagnosis in Older Age. *Qual Health Res*, 21 (12), 1692-1704.
31. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract*. 2010;16(3):1-37
32. Parfitt AM. Osteomalacia and related disorders. In: Avioli LV, Krane SM. *Metabolic bone diseases and clinically related disorders*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1998. p. 327-86
33. Hui, S., Slemenda, C. & Johnston, C. (1990). The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1, 30-34.
34. *Rev Port Med Geral Fa* vol.32 n.6 Lisboa dez.2016
35. Delmas, P. (2002). Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 359, 2018-26.
36. Pacifici, R. (1996). Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 11, 1043-51.
37. Osteoporose e outras doenças do idoso- MAYazbek, JF Marques Neto - Einstein, 2008 - researchgate.net
38. Kenny, A. & Prestwood, K. (2000). Osteoporosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. *Rheum Dis Clin North Am*, 26, 569-91.

39. Seeman, E. (2003). Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol*, 95, 2142-51.
40. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010;16(3):1-37.4
41. Falahati-Nini, A., Riggs, B., Atkinson, E., O'Fallon, W., Eastell, R. & Khosla, S. (2000). Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*, 106, 1553-60.
42. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.9. McCloskey E, Johansson H, Oden A, Kanis J. Fracture risk assessment. *Clin Bio-chem.* 2012 Aug;45(12):887-93.10
43. Manolagas, S. (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Ver*, 21, 115-37.
44. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.9. McCloskey E, Johansson H, Oden A, Kanis J. Fracture risk assessment. *Clin Bio-chem.* 2012 Aug;45(12):887-93.10
45. Aaron, J., Shore, P., Shore, R., Beneton, M. & Kanis, J. (2000). Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: II. Three-dimensional histology. *Bone*, 27, 277-82.
46. Melton, L. & Cooper, C. (2001). Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In, *Osteoporosis*. Eds. R Marcus, D Feldman, J Kelsey, 2nd edition (vol.1). Academic Press, San Diego, p. 557-67.
47. Syed FA, Ng AC - The Pathophysiology of the aging skeleton *curr osteoporos rep.* 2010 dec; 8(4): 235-240.
48. Tavares, V., et al. (2007). Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reuma Port*, 32, 49-59
49. McCloskey E, Johansson H, Oden A, Kanis J. Fracture risk assesment, *Clin Biochem.* 2012 Aug;45(12):887-93.
50. Watts, N., et al. (2010). American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocr Pr*, 16 (6), 1016-1019.
51. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study.
 Katrine Hass Rubin , Bo Abrahamsen , Teresa Friis-Holmberg , Jacob V.B. Hjelmborg , Mickael Bech, Anne Pernille Hermann , Reinhard Barkmann g Claus C. Glüer, Kim Brixen.
 Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Denmark
 Department of Medical Endocrinology, Odense University Hospital, Denmark
 Journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone
Bone 56 (2013) 16-22
 Contents lists available at SciVerse ScienceDirect
52. Sambrook, P., Dequeker, J. & Rasp, H. (1998). Osteoporosis. In *Rheumatology*. Edited by Klippel JH and Dieppe PA. London. 2nd ed, p. 36.1-36.10.

53. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX: assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395-408.)
54. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):469-75. 49) (van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):99-102.)
55. World Health Organization. WHO Scientific Group on the assessment of osteoporosis at primary health care Level. Summary meeting report. 2004) (Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture riskprediction by non-BMD DXA measures: The 2015 ISCD Official Positions Part 2:Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):309-30.
56. Costa Dias, F., Fonseca, J., Canhão, H., Resende, C., Pereira Silva, J. & Queiroz, M. (2002). Effect of classicalosteoporotic risk factors on bone mineral density in a young male population. *Osteopor Int*, 13 (S1), S88.
57. Yeh, S., Phanumas, D., Hafner, A. & Schuster, M. (2002). Risk factors for osteoporosis in a subgroup of elderly menin a Veterans Administration nursing home. *J Investig Med*, 50, 452-7.
58. Lorentzon, M. & Cummings, S. (2015). Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med*, n/a - n/a.
59. Schuiling KD, Robinia K, Nye R. Osteoporosis update. *J Midwifery WomensHealth.* 2011;56(6):615-27.
60. Sandhu, S. & Hampson, G. (2011). The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol*, 64 (12), 1042-1050.
61. Becker, C. (2008). Pathophysiology and Clinical Manifestations of Osteoporosis. *Clin Cornerstone*, 9 (2), 42-50.
62. Diab, D. & Watts, N. (2013). Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Older Adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 42 (2), 305-317.
63. Silva, J. (2005). *Reumatologia Prática*.
64. Colón-Emeric, C., O'Connell, M. & Haney, E. (2011). Osteoporosis Piece of Multi-Morbidity Puzzle in Geriatric Care.
65. Felson, D., Zhang, Y., Hannan, M. & Anderson, J. (1993). Effects of weight and body mass index on bone mineraldensity in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*, 8, 567-73.
66. Francisco Bandeira - *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.51 n.6 Sao Paulo Aug.2007 online version ISSN 1677-9487. Blain e cols.
67. *O Jornal de Endocrinologia Clínica e Metabolismo* , Volume 87, Número 3, 1 de março de 2002, páginas 1030-1035, <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8313>.
68. Lamghari, M., Tavares, L., Camboa, N. & Barbosa, M. (2006). Leptin effect on RANKL and OPG expression inMC3T3-E1 osteoblasts. *J Cell Biochem*, 98, 1123-9.
69. Recker, R. & Deng, H. (2002). Role of genetics in osteoporosis. *Endocrine*, 17, 55-66.
70. Heemstra KA, . The effects of thyrotropin suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006 16 583-591.

71. Bassett JH, . Bassett JH,.Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Molecular Endocrinology* 2007 21 1095-1107.
72. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab 2012; 7: 62-141; WWW.elsevier.pt/pt/artigo/xiv-congresso-portugues-endocrinologia-X1646343912852601.
73. Hofbauer LC & Rauner. Live and let die: effects of glucocorticoids on bone cells. *Molecular Endocrinology* 2009 23 1525-1531
74. 2007 Oct; 18 (10): 1319-28. Epub 2007 jun 14.Osteoporose induzida por glicocorticoides: fisiopatologia e terapia.Canalis E 1 , Mazziotti L , Giustina Um , Bilezikian JP.
75. Kanis JA, A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004 19 893-899.
76. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23:2257-2276. PubMed: 22434203.
77. Europe PMC Funders Group Author Manuscript *Osteoporos Int.* Author manuscript; available in PMC 2017 November 01. Published in final edited form as: *Osteoporos Int.* 2017 May; 28(5): 1507-1529. doi:10.1007/s00198-016-3894-y. - Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures Nicholas C.W. Harvey^{1,2,*}, Eugene V. McCloskey^{3,4,*}, Paul J. Mitchell^{5,6}, Bess Dawson-Hughes⁷, Dominique D. Pierroz⁸, Jean-Yves Reginster⁹, René Rizzoli¹⁰, Cyrus Cooper^{1,11}, and John A. Kanis.
78. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. Department of Rheumatology, Geisinger Medical Center, 100 N. Academy Avenue, Danville, PA 17822-1341, USA enewman@geisinger.edu *GIOP* -(2006; 17 (9): 1428-34. Epub 2006 1 de junho.
79. Increase in Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women Using Omeprazole Christian Roux Æ Karine Briot Æ Laure Gossec Æ Sami Kolta Æ Tilo Blenk Æ Dieter Felsenberg Æ David M. Reid Æ Richard Eastell Æ Claus C. Glu"er Received: 29 April 2008 / Accepted: 19 October 2008 / Published online: 21 November 2008 Springer Science+Business Media, LLC 2008.
80. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2006) Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 79:76-83.
81. Yang YN, Lewis JD, Epstein S, Metz DC (2006) Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 296:2947-2953.
82. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD (2008) Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosisrelated fractures. *CMAJ* 179:319-326.
83. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, Jacques PF, Selhub J, Cupples LA, Kiel DP (2005) Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 20:152-158.
84. McLean RR, Jacques PF, Selhub J et al (2004) Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 350:2042-2049.
85. Recomendações terapêuticas da edição N.º 3 / março 2017, Infarmed/DGS/SNS; e-mail; cimi@infarmed.pt.

86. Eur J Endocrinol 1 de junho de 2010 162 1009-1020 Approach to the patient with secondary osteoporosis- Publicado on-line antes de ser impresso 15 de março de 2010 , doi: 10.1530 / EJE-10-0015 E-mail: lorenz.hofbauer@uniklinikum-dresden.de
87. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M & Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005 23 7897-7890
88. Ann Onc set; 25 Supl 3: iii124-37 -Saúde óssea em pacientes com câncer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Coleman R , do corpo JJ , Apro H , Hadji P , Herrstedt J ; Grupo de Trabalho sobre Orientações ESMO.
89. Hadji P, Gnani M, Body JJ et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 798-806.
90. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML, European Society for C, Economical aspects of O, Osteoarthritis. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int.* 2012; 23:2567-1576. [PubMed: 22270857]). (Europe PMC Funders Group Author Manuscript *Osteoporos Int.* Author manuscript; available in PMC 2017 November 01. Published in final edited form as: *Osteoporos Int.* 2017 May ; 28(5): 1507-1529. doi:10.1007/s00198-016-3894-y. Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures -Nicholas C.W. Harvey^{1,2,*}, Eugene V. McCloskey^{3,4,*}, Paul J. Mitchell^{5,6}, Bess Dawson-Hughes⁷, Dominique D. Pierroz⁸, Jean-Yves Reginster⁹, René Rizzoli¹⁰, Cyrus Cooper^{1,11}, and John A. Kanis^{12,13}
91. Manuscrito do autor; disponível no PMC 2016 1 de junho. *Eur J Endocrinol.* 2015 setembro; 173 (3): R131-R151. Publicado online em 13 de maio de 2015. Doi: 10.1530 / EJE-15-0118 OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA: FISIOPATOLOGIA E GESTÃO Faryal Mirza e Ernesto Canalis
92. Filho, Salim Mussi; Vidigal, Leandro; Abbud Canova, Rodrigo; da Cruz, Henrique Abreu; Zaniolo, Francisco José; Gomes Vialle, Luiz Roberto - Estudo experimental dos efeitos da heparina de baixo peso molecular (Enoxaparina) na formação de calo ósseo em fêmures de ratos - *Acta Ortopédica Brasileira*, vol. 14, núm. 2, 2006, pp. 78-82 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia São Paulo, Brasil - Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acerto.
93. *Ann Intern Med.* 15 de maio de 1998; 128 (10): 829-32; Uso de varfarina e risco para osteoporose em mulheres idosas. Estudo do Grupo de Pesquisa de Fraturas Osteoporóticas; Jamal SA Browner WS , Bauer DC , Cummings SR; Centro Médico da Universidade da Califórnia, São Francisco e San Francisco Veterans Affairs, EUA; sophie_jamal@quickmail.ucsf.edu
94. *Int J Rheuma Dis.* 2009 Jul; 12 (2): 130-5. Redução da densidade óssea em pacientes sob varfarina a longo prazo. Rezaieyazdi Z , Falsoleiman H , Khajehdaluee H , Saghafi H , Mokhtari-Amirmajdi E . Departamento de Reumatologia, Universidade de Ciências Médicas de Mashhad, Mashhad, Irã. rezaieyazdi-z@mums.ac.ir
95. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar; 11 (3): OC21-OC24. doi: 10.7860 / JCDR / 2017 / 23829.9483. Epub 2017 mar 1. Uma avaliação das condições osteoporóticas entre usuários e não usuários de varfarina: um estudo de caso-controle - Abdulameer AH, Sulaiman SABS , Kader MBSA , Pós-graduando, Departamento de Farmácia Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universiti Sains Malaysia, Penang, Malásia. Professor, Departamento de Farmácia Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universiti Sains Malaysia, Penang, Malásia, Faculdade, Departamento de Cardiologia, Hospital Pulau Pinang, Malásia.

96. Petty et al. 2007
97. Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2014; 64:246-253
98. Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, et al. Densidade mineral óssea e sua mudança em mulheres brancas pré e perimenopausicas: o Michigan Bone Health Study. *J Miner Res*. 1998; 13: 1134-1140 ;Feldkamp J, Becker A, Witte OW, et ai.
99. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108 : 37-43)
100. *J Family Med Prim Care* 2016 abr-jun; 5 (2): 248-253. Impacto de drogas antiepilépticas na saúde óssea: necessidade de monitoramento, tratamento e estratégias de prevenção. Ekta Arora , Harmanjit Singh , e Yogendra Kumar Gupta -E-mail: moc.liamg@atpugky.ky.
101. *J Pediatric Neurosci* 2017 abr-jun; 12 (2): 138-143 Estatuto Mineral Ósseo em Crianças com Epilepsia: Marcadores Bioquímicos e Radiológicos.Endereço para correspondência: Prof. Riad Moustafa Elsayed, Departamento de Pediatria, Unidade de Neurologia Pediátrica, Mansoura University, Mansoura, Egípto. E-mail: moc.oohay@1791akawehs
102. A.Saavedra et al./*Rev.Port Endocrinol Diabetes Metab*.2016;11(2):296-306). No caso de pós-menopausa, a prevalencia das causas secundarias è muito menor.(2012; 27(4): 743-6.25. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8:480-92.26.) (Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med*.2012; 32(2):105-12.27)
103. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med*.2012; 32(2):105-12.27.
104. Seibel, M. (2005). Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Ver*, 26, 97-122.
105. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012; 56(1): 1-5.
106. *Fleury medicina e saúde; Educacao Medica*, fonte: Dr. Jose Gilberto H. Vieira.
107. *Educacao Medica - Fleury Medicina e saúde revista medica Brasil - edição 4/2003; edição 6/2010*.
108. *Calcif Tissue Int*. Setembro de 2001; 69 (3): 130-7 - Reabsorção óssea em mulheres pós-menopausadas com DMO normal e baixa, avaliadas com marcadores bioquímicos específicos para produtos de degradação derivados de telopeptídeos do colágeno tipo I. - Reginster JY 1 , Henrotin Y , Christiansen C , Gamwell-Henriksen E , Bruyere , Collette J , Christgau S .Centro Colaborador da OMS para Aspectos de Saúde Pública das Desordens Osteoarticulares, Unidade de Metabolismo Ósseo e Cartilagem, Universidade de Liège, Bélgica.
109. *Jornal of Bone and Mineral Research/jbmr/volume 31, edição 11 - N-telopeptideo urinário e taxa de perda óssea sobre a transição da menopausa e pos-menopausa precoce; Albert Shieh, Shinya Ishii, Gail A Greendale, Jane A Cauley, Joan C Lo, Arun S Karlamangla; publicado em - 20 de junho de 2016*.
110. *Ann Onc set; 25 Supl 3: iii124-37 -Saúde óssea em pacientes com câncer: ESMO Clinical Practice Guidelines.Coleman R , do corpo JJ , Apro H , Hadji P , Herrstedt J ; Grupo de Trabalho sobre Orientações ESMO*.

111. Rea, J., et al. (2001). Vertebral morphometry: a comparison of long-term precision of morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography in normal and osteoporotic subjects. *Osteoporos Int*, 12, 158-66.
112. Scott, A., et al. (1998). How hip and whole-body mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int*, 8, 247-54.
113. Blake, G. & Fogelman, I. (1997). Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med*, 27, 210-28.
114. Ann Onc set; 25 Supl 3: iii124-37 -Saúde óssea em pacientes com câncer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Coleman R, do corpo JJ, Aapro H, Hadji P, Herrstedt J; Grupo de Trabalho sobre Orientações ESMO).
115. Direção Geral de Saúde. Norma nº 001/2010 de 30/09/2010 sobre Osteodensitometria.
116. Vedi, S. & Compston, J. (1996). The effects of long-term hormone replacement therapy on bone remodeling in postmenopausal women. *Bone*, 19, 535-9.
117. Link, T., et al. (1998). In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res*, 13, 1175-82.
118. Ewald, D. (2012). Osteoporosis. *Aust Fam Physician*, 41 (3), 104-108.
119. Grossman, J. (2011). Osteoporosis prevention. *Curr Opin Rheumatol*, 23 (2), 203- 210.
120. Cosman, F., Lindsay, R., LeBoff, M., Jan de Beur, S. & Tanner, B. (2014). 2014 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Natl Osteoporos Found*, 1 (202), 55.
121. George, H. & George, M. (2011). DGS. Norma Da Direção Geral Da Saúde: Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós- Menopáusia, 1-36.
122. Bernabei, R., Martone, A., Ortolani, E., Landi, F. & Marzetti, E. (2014). Clinical Cases in Mineral and Bone Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Metabolism*, 11 (3), 201-207.
123. Reference intakes for calcium and vitamin-D. Institute of Medicine - Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports.aspx>
124. Cranney, A., Weiler, H., O'Donnell, S. & Puil, L. (2008). Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr*, 88 (2), 513-519.
125. Christianson, M. & Shen, W. (2013). Osteoporosis prevention and management: nonpharmacologic and lifestyle options. *Clin Obstet Gynecol*, 56 (4), 703- 710.
126. Muir, J., Ye, C., Bhandari, M., Adachi, J. & Thabane, L. (2013). The effect of regular physical activity on bone mineral density in post-menopausal women aged 75 and over: a retrospective analysis from the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Musculoskelet Disord*, 14 (1), 253.
127. Moreira, L., et al. (2014). Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58 (5), 514-522.
128. Golob, A. & Laya, M. (2015). Osteoporosis. *Med Clin North Am*, 99 (3), 587-606.
129. *Abra Reumatol J*. 2018; 12:1-9 - Relação entre vitamina K1 circulante e osteoporose na coluna lombar mulheres sírias pós-menopausadas; Sawsan Jaghsi; Taghrid Hammoud; Shaden Haddad;

130. American Geriatric Society, British Geriatric Society and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. (2001). Guideline for the prevention of falls in older persons. *JAGS*, 49, 664-72.
131. European Commission Scientific Committee on Food. (a) Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of Calcium. [em linha] http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out194_en.pdf (consultado a 13 de Fevereiro de 2018).
132. European Commission Scientific Committee on Food. (b) Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin D. [em linha] http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf (consultado a 13 de Fevereiro de 2018).
133. Singh, S., Sun, H. & Anis, A. (2004). Cost-effectiveness of hip protectors in the prevention of osteoporosis related hip fractures in elderly nursing home residents. *J Rheumatol*, 31, 1607-13.
134. Rossouw, J., Anderson, G., Prentice, R., LaCroix, A., Kooperberg, C., Stefanick, M., et al. (2002). Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288, 321-33.
135. Chesnut, C., Silverman, S., Andriano, K., Genant, H., Gimona, A., Harris, S., et al. (2000). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*, 109, 267-76.
136. Ofluoglu, D., Akyuz, G., Unay, O. & Kayhan, O. (2007). The effect of calcitonin on beta-endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clin Rheumatol*, 26, 44-9.
137. Ettinger, B., et al. (1999). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 282, 637-45.
138. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN & HORIZON Investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 373 1253-1263.
139. Compston J Bowring C , Tanoeiro UMA et al. Diagnóstico e manejo da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e homens idosos no Reino Unido: Atualização do Grupo de Orientação Nacional para Osteoporose (NOGG) 2013, *Maturitas* , 2013 vol. 75 (pág. 392-396)
140. Preto DM, Delmas PD , Eastell R et al. Ácido zoledrónico uma vez por ano para o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas, *N Engl J Med* 2007 vol. 356 (pág. 1809 - 1822)
141. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-755
142. Reginster, J., et al. (2005). Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2816-22.

143. Neer, R., et al. (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bonemineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 344, 1434-41.
144. Wannmacher, Lenita. Teriparatida: o real valor. Vol.4 numero 3; Brasilia, fevereiro de 2007
145. Sornay-Rendu, E., Munoz, F., Garnero, P., Duboeuf, F. & Delmas, P. (2005). Identification of osteopenic women athigh risk of fracture: the OFELY study. J Bone Miner Res, 20, 1813-9.