

Osteoporose (OP) – prevenção e tratamento, uma visão atual

Roberto Carlos Mazie*
Wiliam Habib Chahade**

Introdução e aspectos preventivos

A osteoporose e suas conseqüências têm despertado, por ser considerada um problema moderno de saúde pública, a atenção dos governos, especialmente dos países desenvolvidos e, mais recentemente, daqueles considerados em desenvolvimento ou semi-industrializados.

Com o apoio da mídia nacional e internacional, a divulgação dos conhecimentos e informações nessa área da patologia médica tem propiciado a milhões de seres humanos em todo o mundo, refletir sobre as nefastas conseqüências dessa síndrome que hoje sabemos, começa a ser desenvolvida na infância e na puberdade, quando o patrimônio ósseo está sendo estabelecido, por meio da indução genética.

Portanto, as gerações que ainda não completaram a formação de suas reservas ósseas têm, desde já, adequadamente orientadas, a possibilidade de um futuro mais tranqüilo com relação à expectativa do desenvolvimento da osteoporose e de suas graves fraturas, baseadas numa estrutura profilática devidamente planejada.

Esse raciocínio, é claro, pode ser aplicado, principalmente, nos países mais desenvolvidos, onde grande parte da população não só tem acesso aos serviços médicos, como também é mais bem cuidada, nutrida e esclarecida.

Desse modo, acreditamos que assim deve ser iniciada a prevenção coletiva da osteoporose.

Sabemos que é durante a infância e a adolescência que a massa óssea de um indivíduo é formada. Então, aqueles indivíduos que receberem uma dieta rica em cálcio e um programa adequado e constante de exercícios físicos, capitalizarão seu patrimônio ósseo futuro. Na realidade, musculaturas bem desenvolvidas, por sua vez, através do efeito piezoelétrico induzirão a construção de ossos mais sólidos. Podemos dizer que essa dieta começa na fase de lactação, em que crianças amamentadas desenvolvem mais massa óssea que aquelas não amamentadas.

A base da dieta alimentar na merenda escolar deve conter entre 1000 e 1200 mg de cálcio por dia, estimulando hábitos alimentares diversos e adequados. Quanto ao estímulo à atividade física, as

* Médico Preceptor e Encarregado do Setor de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE - "FMO")

** Diretor do Serviço de Reumatologia do HSPE-"FMO"

Endereço para correspondência:

Av. Ibirapuera, 981 - CEP 04029-000 - São Paulo - SP, Brasil

crianças devem ser motivadas à prática de esportes desde o início da atividade escolar. Daí a importância de uma política verdadeiramente social propiciando não só aos filhos das camadas mais abastadas da população, mas também aos mais pobres, a chance de estudar e ter acesso à cultura e a saúde básica e profilática *lato sensu*.

Em relação aos idosos, programas de estímulo à atividade física são importantes, pois não só permitem uma maior integração social como, também, lazer e perpetuação da auto-estima aliada à saúde mental afugentando a depressão tão comum nessa faixa etária, especialmente naqueles que já foram vítimas de algum tipo de fratura incapacitante.

Os programas de exercícios físicos devem ser modulados e individualizados para cada idade. Assim é que as atividades como caminhada, dança e ginástica de solo são modalidades bem indicadas que devem ser realizadas de preferência sob a luz solar. Já quanto à natação e à hidroginástica, os trabalhos não são unânimes quanto aos efeitos benéficos na atenuação da perda da massa óssea ou mesmo na indução de sua formação. Contudo, é certo que ocorre um maior desenvolvimento da massa muscular, o que por si confere maior força à deambulação melhorando o equilíbrio, com menores riscos de quedas.

Entretanto, a prevenção primária tem um conceito ainda mais amplo. Mais do que programas de atividade física, dietas adequadas quanto ao cálcio, vitamina D e exposição ao sol, devemos tentar afastar determinados hábitos da sociedade moderna que têm importância capital na prevenção da OP.

A ingestão de álcool e de bebidas ricas em cafeína, tabagismo e fármacos que induzam à osteopenia são de há muito tempo reconhecidos como fatores de riscos para indução da osteoporose.

É interessante lembrar que a correta e oportuna intervenção quanto à reposição hormonal nas mulheres que desenvolvem uma menopausa precoce e nos homens com hipogonadismo com certeza pode modificar drasticamente o futuro do patrimônio ósseo desses indivíduos.

A orientação adequada de calçados, bengalas ou órteses àqueles indivíduos que delas necessitam pode resultar em grande benefício no que tange a prevenção das quedas. Os EUA, país das estatísticas, apresentam dados informando que mulheres após os 65 anos de idade caem em média de 3 a 4 vezes por ano.

Os seres humanos, ao envelhecer, utilizam maiores quantidades de medicamentos. Daí a lembrança de que certos fármacos, especialmente

aqueles que possam diminuir a força ou que induzam relaxamento muscular (benzodiazepínicos, por exemplo), assim como os que alteram as condições hemodinâmicas (anti-hipertensivos, diuréticos e vasodilatadores) e os que induzem a anormalidades no nível de concentração ou proporcionem sonolência e alterações no equilíbrio (anticonvulsivantes, antidepressivos e analgésicos de ação central), podem, em diferentes modos e intensidades, favorecer as quedas e, conseqüentemente, a ocorrência de graves fraturas.

Do ponto de vista prático, os estrógenos conjugados e a suplementação de cálcio (na forma de carbonato de cálcio 500 mg - 1000 mg/dia na pré e pós menopausa e 1000 UI - 1500 mg/dia após os 65 anos) associados com dieta mais balanceada, vitamina D (400 UI - 800 UI de colecalciferol ou 0,25 mcg - 0,5 mcg/dia de alfacalcidol ou de calcitriol) e exposição à luz solar de, no mínimo, quinze minutos diários, permitem grandes benefícios preventivos sobre a massa óssea nos indivíduos susceptíveis à osteoporose.

Cada fator de risco a mais, por sua vez, que se encontre nesses pacientes torna-os mais expostos a essa patologia sindrômica e a suas complicações.

Planificação terapêutica da OP

Nos últimos anos, os avanços terapêuticos têm sido interessantes e úteis.

Certamente, as gerações mais jovens, que ainda não atingiram o estágio compatível com o desenvolvimento da osteoporose, são mais afortunadas que aquelas que as precederam.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a medicina moderna dispõe de inúmeras opções medicamentosas. Há, no momento, fármacos atuantes na prevenção e na "recuperação", ainda que parcial, da massa óssea. Esses agem como estimuladores da atividade osteoblástica e/ou bloqueadores da ação osteoclástica.

A seguir, resumidamente, descreveremos as principais armas do atual arsenal terapêutico contra a osteoporose.

Cálcio e Fósforo

O cálcio (Ca) é utilizado com freqüência, principalmente após os interessantes estudos de Nordin (1960, 1989) que apontaram para uma diminuição de sua ingestão alimentar, relacionando-a à deficiente absorção intestinal, sugerindo, assim, ser este mecanismo facilitador na

evolução da osteoporose involucional, tanto pós-menopáusicas como senil.

Sabemos hoje que com o envelhecimento as necessidades de cálcio aumentam, ocorrendo déficit progressivo na absorção deste íon (Marcus - 1994). Atualmente o National Research Council dos EUA considera que as necessidades diárias de Ca iônico estão por volta de 800 mg, assim como a dieta ideal seria aquela que determinasse um balanço diário de Ca igual a zero (1º Consenso Nacional sobre Osteoporose).

Mesmo nos países desenvolvidos, mulheres após os 35 anos de idade ingerem doses menores de Ca que as recomendadas; e, se isso lá ocorre, certamente em nosso país, onde a ingestão de leite e seus derivados é deficitária na maior parte da população, a situação é muito mais grave. Como na menopausa e nas idades mais avançadas as necessidades são maiores, sugerem-se doses complementares de 1000 mg/dia no climatério e de 1200 mg - 1500 mg/dia após os 65 anos.

São os hormônios calciotrópicos os principais responsáveis pela homeostasia desse elemento em nosso organismo (o PTH/paratormônio, a vitamina D e a calcitonina), mantendo-o controlado 24 horas por dia com mínimas variações.

O Ca é retirado do osso sempre que por algum motivo a taxa sanguínea é reduzida. Por outro lado, somente algo em torno de 30% - 40% do total ingerido é absorvido. Em seguida, é complexado a sais e proteínas de preferência num meio ácido. Certas situações impedem uma perfeita absorção do íon pelos intestinos, tais como: presença de oxalatos (frutas e vegetais), fitatos, tetraciclina e sulfato ferroso, além da deficiência de vitamina D, que é em última análise o principal moderador da absorção do Ca pelas células intestinais competentes.

Todo paciente portador de osteoporose ou em condições de desenvolvê-la deve ser encorajado a ingerir leite e seus derivados. Um copo de leite de 250 ml (integral ou desnatado) contém em média 296 mg de cálcio, 100 gramas de brócolis cozido - 187 mg e o espinafre cozido (100 gramas) - 93 mg.

Na impossibilidade de uma dieta adequada, sugerimos à mulher pós-menopausada uma suplementação de 800 mg - 1000 mg/dia de carbonato ou fosfato tribásico de cálcio e à mulher e ao homem após os 65 anos, não menos de 1500 mg/dia.

Os **fosfatos**, por sua vez, são necessários numa série de reações metabólicas. Um adulto precisa em média de 800 mg/dia. São encontrados em abundância na alimentação de nossos dias (carnes, enlatados e refrigerantes).

Lembramos que o excesso de fosfatos na dieta alimentar pode, por outro lado, prejudicar a

absorção de Ca e induzir a um estado de hiperparatireoidismo secundário, o que poderá piorar o desenvolvimento da OP.

Vitamina D e seus metabólitos e a exposição solar

Antes de discutirmos a importância da vitamina D (vit. D), é importante salientar a necessidade de exposição ao sol para a obtenção de um tecido ósseo sadio, uma vez que a vit. D é produzida pela pele por meio da intervenção da luz ultravioleta. Essa por sua vez determina a absorção intestinal do Ca e regula a mineralização do osteóide. O atual conceito da vitamina D é de que ela é um hormônio esteróide lipossolúvel que necessita de prévia metabolização para ser biologicamente viável.

O ergocalciferol (vit. D2) e o colecalciferol (vit. D3) diferem alostericamente e também quanto às suas fontes de origem. Os derivados D2 são de origem unicamente vegetal, portanto externos e avaliáveis apenas pela alimentação, enquanto os derivados D3 são de obtenção externa (animal) ou endógena.

Não discutiremos aqui detalhes do metabolismo da vitamina D.

Inúmeros trabalhos sugerem que as doses mínimas diárias de vit. D são de 400 UI a 800 UI (1º Consenso Nacional sobre Osteoporose - 1995).

Como esses compostos são encontrados em doses subótimas em nossa dieta trivial, passamos a depender de sua síntese endógena e, portanto, da exposição solar.

Supõe-se que sejam necessários quinze minutos diários de exposição de apenas 5% da superfície corporal para que seja produzida quantidade suficiente de vit. D biologicamente ativa. Portanto, as populações dos países onde há menor incidência da luz solar podem padecer de déficits de vit. D. Entretanto, são os idosos que mais sofrem com a baixa exposição a luz solar, principalmente os que apresentam patologias crônicas que os impeçam de deambular, comprometendo, assim, seu acesso ao ar livre.

Existem inúmeros estudos que sugerem a suplementação de doses fisiológicas de vit. D nessas populações em especial: de 400 UI a 800 UI/dia de 25-hidroxitamina D (Gallagher - 1990 & Chapuy - 1992). Isso se deve ao fato de que nos idosos a absorção intestinal de Ca decresce, assim como a formação de vit. D pela epiderme. Essa situação bioquímica induz a um hiperparatireoidismo secundário que para regular os níveis plasmáticos de Ca lançará mão dos depósitos desse íon presentes nos ossos.

Sugerimos a complementação de ergo ou colecalciferol nas doses de 400 UI a 800 UI/dia com uma avaliação laboratorial prévia para que não induzamos à hipercalcemia e hipercalcúria como seus efeitos secundários, embora bastante raros com as doses acima preconizadas.

Mais recentemente surgiram os derivados sintéticos da vit. D (calcitriol e o alfalcidol). Ambos são substâncias metabolicamente ativas e estudos com esses metabólitos têm demonstrado resultados animadores na osteoporose tipo I e tipo II (Baylink & Libanati - 1994).

Utilizamos em nossos pacientes doses de 0,25 mcg/dia a 1,0 mcg/dia de calcitriol, tomando sempre especial cuidado com a hipercalcemia e hipercalcúria, pois trata-se de hormônio com atividade biológica imediata não necessitando de metabolização prévia.

O 1º Consenso Nacional sobre Osteoporose - 1995 sugeriu doses de não mais de 600 mg/dia de cálcio complementar quando o calcitriol é utilizado.

Ressaltamos ainda um novo derivado sintético, o alfalcidol, que surge com possibilidades promissoras na terapêutica da osteoporose estabelecida. As doses habituais variam entre 0,25 mcg/dia e 1,0 mcg/dia, sendo necessários os mesmos cuidados com relação à hipercalcemia, embora os trabalhos relatam que esse paraefeito é raro quando se mantêm doses diárias de até 800 mg de Ca/dia.

Os pacientes mais indicados para o uso do alfalcidol são aqueles acima dos 70 anos com má absorção do Ca observada por meio de baixas concentrações de Ca urinário (< que 75 mg - 100 mg/urina de 24 h), aumento no PTH sérico e naqueles com grande remodelamento/"turnover" ósseo (desoxipiridinolina urinária aumentada).

Calcitoninas

O maior problema verificado pelos estudos com calcitoninas, ao menos no início, foi a baixa aderência ao tratamento na prevenção da osteoporose. Esse hormônio é formado por uma cadeia de 32 aminoácidos produzido pelas células C parafoliculares da tireóide. Sua ação principal manifesta-se por meio de sua atividade inibidora da ação osteoclástica ao reduzir a mobilidade dessas células e ao determinar o desaparecimento da borda em escova incapacitando-as quanto à capacidade reabsortiva.

A baixa aderência, sem dúvida, deu-se devido à via de administração parenteral então utilizada (subcutânea e intra-muscular). Hoje, possuímos a forma de utilização intranasal com maior tolerabilidade e aderência por parte dos pacientes.

Contudo, a efetividade dos compostos nasais é de cerca de 40% dos parenterais, o que de certa forma desanima o especialista que dia a dia tem necessidade de prescrever doses mais altas diárias por períodos prolongados, como recomendam novos estudos.

Doses de 50 UI de calcitonina de salmão ministradas 5 dias por semana, por **via parenteral**, associadas a doses diárias de Ca (500 mg/dia) reduziram a perda de massa óssea quando comparada ao grupo controle que só tomava Ca (Overgaard e cols. - 1992).

Esses estudos visavam mensurar a capacidade preventiva das calcitoninas. Outros estudos demonstraram uma maior ação de calcitoninas sobre o osso trabecular e menos sobre o cortical.

No que tange ao tratamento, doses de 100 UI a 200 UI de calcitonina/dia, por via nasal, por um ou dois anos, foram eficazes no tratamento da osteoporose pós-menopausa.

Os estudos de Overgaard e cols., em 1992, não só mostraram aumento da massa do osso no esqueleto axial (trabecular) como também um aparente efeito protetor sobre o osso apendicular (cortical).

Entretanto, até o momento não há consenso sobre a dose que deve ser administrada, qual o derivado mais efetivo e com menores efeitos colaterais e qual a via mais interessante, assim como o tempo necessário para cada proposta de tratamento.

Flúor

A forma química mais comumente utilizada em nosso meio é a do fluoreto de sódio (NaF); entretanto, ela não existe comercialmente, devendo ser prescrita para manipulação. Talvez o desinteresse da indústria farmacêutica seja devido ao baixo custo desse produto

Há trabalhos, na literatura médica, utilizando o fluoreto desde os anos sessenta. A partir daí sua eficácia e tolerabilidade, assim como os seus riscos, ainda são temas conflitantes.

Hoje em dia novas formas químicas dos fluoretos têm sido construídas especialmente no continente europeu. São formas de liberação lenta ou revestidas, o que lhes permitem uma liberação entérica. Dentre elas destaca-se o monofluorofosfato, em que 200 mg equivalem à aproximadamente 36 mg de fluoreto de sódio.

A absorção do NaF ocorre no intestino delgado de maneira rápida e sua concentração plasmática máxima é observada após 30 minutos, enquanto sua vida média é de cerca de 3 horas após a administração oral.

Sua excreção é predominantemente urinária (50% - 70 %) como fluoreto (forma inorgânica).

Aparentemente o NaF não se distribui equitativamente pelos ossos, podendo se concentrar mais nos trabeculares que nos corticais, o que também poderia explicar as diferentes respostas quanto à efetividade vista nos estudos clínicos.

A intimidade do processo pelo qual os fluoretos parecem agir ainda não está bem definida, parecendo que estimulam as células locais a produzirem maiores concentrações de fatores de crescimento. Como existe uma semelhança entre o íon fluoreto e o hidroxila, esse pode ser substituído por aquele. Dessa forma ocorre uma troca de hidroxiapatita por fluoroapatita.

O fluoreto é capaz de estimular a proliferação de osteoblastos. Como tanto a fluoroapatita quanto a fluoroidroxiapatita são compostos pouco solúveis e acabam por tornar o osso mais resistente ao osteoclasto ativo.

Do ponto de vista clínico o NaF diminui a incidência de cáries e dá maior resistência ao osso.

As doses recomendadas estão entre 25 mg/dia e 35 mg/dia por via oral com água, longe das refeições, uma vez que a administração concomitante de alimentos ricos em Ca ou mesmo suplementos de Ca ou antiácidos diminuem a disponibilidade dos fluoretos.

Apesar da controvérsia quanto à qualidade do osso formado a partir do uso do NaF, é certo que a incidência de fraturas, especialmente em ossos trabeculares, diminui, o que não parece ocorrer com os corticais. Por isso os pacientes com osteopenia mais pronunciada em ossos corticais devem ser cuidadosamente analisados quanto à real indicação dos derivados do flúor no planejamento terapêutico.

Estudos recentes com derivados de liberação prolongada (Aaron e cols., em 1991) demonstraram menor toxicidade gastrointestinal e menores efeitos sobre a arquitetura óssea.

Infelizmente, a tolerabilidade dos fluoretos existentes para manipulação em nosso meio ainda é bastante restrita. Os principais efeitos adversos observados são gastrintestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia) e articulares (dores osteoarticulares). Os primeiros são menos frequentes quando o fluoreto é administrado durante as refeições pobres em cálcio ou com sais de liberação entérica; já os articulares são doses dependentes e costumam cessar com a suspensão do tratamento. Certamente as novas formas químicas de liberação lenta diminuirão estes parafeitos.

Ainda não temos certeza quanto ao tempo em que o NaF deve ser utilizado. Novos estudos longitudinais com populações adequadas estão

sendo realizados para elucidar essas dúvidas num futuro próximo.

Esteróides anabolizantes

Agem, preferencialmente, sobre o pólo formador da massa óssea, isto é, sobre o osteoblasto ao atuar sobre os receptores androgênicos presentes na superfície celular dessas células e, secundariamente, sobre a massa muscular, pois são capazes de aumentar sua resistência produzindo a uma maior eficiência do efeito piezoelétrico.

Os fatores de crescimento insulina-símile e o hormônio do crescimento também têm suas secreções influenciadas pelos esteróides anabolizantes.

Estudos demonstram a capacidade desses fármacos em aumentar a densidade óssea tanto em ossos trabeculares quanto corticais. Também aumentam a produção de osteocalcina sugerindo um efeito direto sobre os osteoblastos.

Do ponto de vista clínico, existem algumas questões bastante interessantes relativas a essa classe de fármacos: após o término da terapêutica, a massa óssea permanece estável por certo período e melhora o balanço do Ca aumentando sua absorção intestinal e reduzindo sua excreção renal.

Sistemicamente agem sobre o a hematopoiese assim como determinam um bem-estar geral para os pacientes.

O decanoato de nandrolona em doses de 25 mg a 50 mg (via intramuscular) a cada 3 ou 4 semanas têm sido o esquema mais aceito internacionalmente.

Outra opção terapêutica é o stanozolol. Ambos surgem positivamente nos trabalhos sobre osteoporose, tanto na mulher quanto no homem, com resultados bastante interessantes.

Chesnut & Baylink, em 1983, relataram aumentos na massa óssea que variaram de 4% a 5%, bem como uma significativa redução na taxa de novas fraturas.

Os problemas entretanto residem nos importantes efeitos colaterais, especialmente por via oral, quando, então, os fármacos são metabolizados pelo fígado. Podemos encontrar aumento das enzimas hepáticas, das bilirrubinas e da fosfatase alcalina.

Entre outros parafeitos encontramos a retenção hídrica, o efeito virilizante, a associação com tumores hepáticos e as dislipidemias.

Gostaríamos de salientar que as manifestações virilizantes (hipertricrose e engrossamento da voz) são doses dependentes e usualmente reversíveis.

As principais indicações dos esteróides anabolizantes são: mulheres com OP tipo II após

os 65 anos de idade, especialmente as com baixa massa muscular ou pouco responsivas às terapêuticas habituais; homens com OP estabelecida em qualquer fase de suas vidas e, finalmente, nos casos secundários ao tratamento crônico com glicocorticóides.

Apesar dos potenciais efeitos deletérios desses fármacos, julgamos que os mesmos são muito úteis e que suas ações sobre a massa muscular e óssea, assim como o bem-estar que promovem, são indubitavelmente superiores aos riscos aos quais os mesmos pacientes estão expostos.

Bisfosfonatos

Essa classe de fármacos é utilizada na prática médica há pelo menos duas décadas. Os bisfosfonatos de primeira geração (etidronato e clodronato) parecem permanecer por longos períodos no osso, interferindo dessa forma com a ação posterior do osteoblasto na construção da matriz. Isso interferia com seu emprego terapêutico por períodos maiores que seis meses.

Além da osteoporose, os bisfosfonatos têm sido empregados na tentativa de bloquear as calcificações distróficas, nas ossificações heterotópicas, na doença de Paget e nas hipercalcemias malignas.

Os bisfosfonatos não são biodegradáveis e inibem de forma dramática o crescimento dos cristais de Ca, diminuindo a reabsorção e mineralização ósseas. São adsorvidos junto com a hidroxiapatita com a qual forma complexos estáveis, em especial nos sítios de remodelação óssea ativa. Dois outros mecanismos de ação, celular e humoral, têm sido aventados para os bisfosfonatos: 1. inibiriam a atividade do osteoclasto induzida pelo osteoblasto e 2. alterariam a formação de precursores dos osteoclastos.

A absorção intestinal é bastante reduzida (cerca de 3% a 10%) e deste total quantidades que variam de 30% a 60% são distribuídas na massa óssea. Alimentos e produtos contendo Ca diminuem sensivelmente sua absorção e, por isso, devem ser sempre ministrados longe das refeições e preferencialmente apenas com água. A vida média é bastante curta e a excreção é rapidamente executada pela via urinária.

Os principais eleitos para o uso dos bisfosfonatos, como os de última geração, e dos aminoderivados são as mulheres pós-menopausadas com rápido "turnover" (com ou sem indicação de terapia de reposição hormonal), os idosos do sexo feminino ou masculino com perda estatisticamente significativa da massa óssea (com ou sem fraturas prévias), e portadores da osteoporose vinculada à corticoterapia.

Os bisfosfonatos podem ser utilizados pela via oral (etidronato = de 5 mg/kg/dia a 10 mg/kg/dia por até 6 meses ou em esquemas intermitentes - 14 dias a cada 2/3 meses; alendronato de 5 a 20 mg/dia - em média 10 mg/dia por tempo prolongado) e pela via endovenosa (pamidronato = 30 mg / de 3 em 3 meses + doses diárias de Ca 1 grama e vit. D 1.000 UI).

O alendronato vem se revelando um bisfosfonato bastante interessante, uma vez que não apresenta os problemas do etidronato com seu uso limitado a 6 meses. Os estudos têm demonstrado resultados favoráveis na prevenção de fraturas e refraturas, além de queda progressiva dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea, utilizados no monitoramento de sua eficácia. Pelas suas características físico-químicas, sugere-se o seu uso em jejum, com um copo de 200 ml de água, sendo que o desjejum só deve ser ingerido após 30-60 minutos; os pacientes deverão ingeri-lo ao se levantar, evitando-se, desse modo, o aparecimento de esofagite (Watts, 1994).

De um modo geral, os bisfosfonatos não possuem graves efeitos colaterais restringindo-se ao aparelho gastrointestinal (náuseas e vômitos, raramente diarreia) e ocasionalmente a dores ósseas e musculares que desaparecem com a redução da dose ou interrupção do tratamento.

Os efeitos tardios dos bisfosfonatos de última geração ainda não são perfeitamente conhecidos. Por se tratar de fármacos que se depositam na estrutura óssea e ali permanecem por tempo indeterminado, novos trabalhos de longa duração poderão informar os reais problemas (se é que eles existem) causados por essa peculiaridade.

Terapêutica de reposição hormonal (TRH)

Os primeiros anos da falência ovariana feminina conduz pela deficiência estrogênica à uma perda da massa óssea bastante acentuada (cerca de 3% a 4% ao ano). Isso se dá preferencialmente no osso trabecular, enquanto o osso cortical sofre um ritmo de perda mais lento (1% ao ano).

O conhecimento de que os estrogênios possuem ação anti-reabsortiva é antigo. Talvez o principal mecanismo se faça por ação direta sobre seus receptores presentes nos osteoblastos.

Ainda dois outros mecanismos são aventados nesse processo: interferência na secreção e produção da calcitonina e inibição da prostaglandina E (regulador da formação e reabsorção óssea)

Por outro lado o estrogênio determina um aumento nos receptores de progesterona no

osteoblasto e por competição com receptores dos glicocorticóides modula por um lado a formação e inibe a reabsorção.

A hormonioterapia é capaz de interromper a perda do tecido ósseo. A literatura médica é vasta na comprovação da redução de fraturas do colo femoral, do rádio e da coluna vertebral.

Quanto à prática, salientamos que a TRH iniciada logo após o advento da menopausa, por um período de pelo menos 5 anos, inibe a fase de maior "turnover ósseo", minimizando dramaticamente a perda da massa óssea e o aparecimento de fraturas. É ainda, para as mulheres com boa indicação de reposição hormonal, talvez a melhor e mais biológica das formas de tratamento. O índices de responsividade são bastante elevados e a redução das taxas de fratura alcança valores em torno de 50%. Entretanto, a suspensão do tratamento volta a determinar a contínua perda da massa óssea pelo predomínio da atividade osteoclástica sobre a osteoblástica. É claro que essa indicação deve ser feita rigidamente controlada pelos colegas ginecologistas que deverão monitorar a paciente quanto aos possíveis efeitos indesejáveis malignos para o lado da mama e do útero.

De uma maneira geral, podemos salientar que as doses aceitas pela literatura como capazes de dar proteção ao osso são de:

- estrogênios conjugados: 0,625 mg/dia
- estradiol micronizado: 1 - 2 mg/dia
- valerato de estradiol: 1 - 2 mg/dia
- estradiol transdérmico: 50 microgramas/dia
- estradiol percutâneo: 1,5 - 3 g/dia
- implante de estradiol: 25 - 50 mg de 6 a 12 meses.

Quanto aos progestágenos, os esquemas mais utilizados são:

- acetato de medroxiprogesterona: 2,5 - 5,0 - 10,0 mg/dia (AMP)
- acetato de noretisterona ou noretindrona: 1,0 - 2,5 mg/dia (NETA)
- noretisterona: 0,35 - 0,70 - 1,0 mg/dia (NET)
- acetato de nomegestrol: 2,5 - 5,0 mg/dia (NOMA)
- acetato de noretisterona transdérmico: 0,25 mg/dia (NETA - transd.)
- progesterona micronizada: 200 - 300 mg/dia e ainda os chamados hormônios com ação estroprogestativa-androgênica:
- tibolona: 2,5 mg/dia

Principais associações terapêuticas em mulheres não hysterectomizadas:

- estrogênio isolado cíclico - estrogênio por 21 (ou 25) dias por 7 (ou 5) de descanso.
- estrogênio isolado contínuo.

As principais contra-indicações da TRH são doença hepática aguda ou grave, tromboem-

bolismo em fase aguda, câncer de mama e hemorragia genital de etiologia indefinida.

A hormonioterapia deve ser utilizada por tempo indeterminado, pois suas ações benéficas extrapolam o universo do metabolismo ósseo. Quanto a atingir os melhores benefícios na prevenção e no tratamento da osteoporose, sugerimos o uso de TRH naquelas pacientes com boa indicação por no mínimo 10 anos, durante os quais devem ser periodicamente avaliadas do ponto de vista metabólico, mamário e pélvico.

O que está por vir? Perspectivas futuras no tratamento e prevenção da osteoporose

A abordagem terapêutica anti-reabsortiva está no momento navegando entre o estudo dos alvos moleculares e das drogas experimentais. Entre elas encontramos:

- a) as **tirocinases**, que estão associadas ao desenvolvimento e à maturação dos osteoclastos (Tanto o receptor do **fator estimulador de colônias (CSF-1)** quanto o **c-src proto-oncogene**, que está associado à formação da borda "escovada" do osteoclasto pertencem à categoria das tirocinases. O contato dessas células com a matriz pode ser inibida por antagonistas da seqüência RGD (arginina-glicina-ácido aspártico), pois a aderência dos osteoclastos à matriz depende de proteínas possuidoras dessa ordem aminoacídica.
- b) desenvolvimento de **antagonistas do receptor de IL-1 (IL-1 RA)** capaz de apresentar ação anti-reabsortiva *in vitro*.

O osteoclasto parece ser capaz de bombear prótons para o interior da matriz pela sua borda em escova. Tal ação está aparentemente ligada à anidrase carbônica do tipo II. **Inibidores dessa enzima** estão em desenvolvimento e no futuro talvez possam atuar diminuindo a reabsorção óssea.

Quanto às drogas experimentais salientamos o **tamoxifeno** (semi-estrogênio sintético) empregado no tratamento do câncer mamário. O aspecto mais interessante desse fármaco é que ele possui uma ação antagonista ao estrogênio na mama e semelhante a este no osso. Parece ser capaz de diminuir a incidência de fraturas e proteger a perda da massa óssea. O raloxifeno (droga mais moderna) tem ação estrogênica no sistema cardiovascular e no osso.

Um fármaco, recentemente introduzido em nosso mercado farmacêutico, derivado de metabó-

litos oriundos de plantas e conhecidos como flavanóides, a **ipriflavone**, cujo mecanismo ainda não é conhecido em sua totalidade, embora estudos apontem para o osteoclasto como célula alvo, tem despertado o interesse dos pesquisadores. As doses sugeridas são de 600 mg/dia pelo prazo de pelo menos um ano (300 mg duas vezes ao dia, juntamente com as refeições), com poucos efeitos colaterais gastrintestinais.

As pesquisas não param por aí, auguriando um futuro bastante promissor. Variadas são as linhas de estudo de novas substâncias farmacologicamente ativas sobre os osteoblastos e os osteoclastos.

Fatores de crescimento (TGF- β), fragmentos do paratormônio (fragmento 1-34), hormônio do crescimento e derivados da vitamina K compõem outro grupo, denominado "natural", capaz de influenciar a remodelação óssea.

Por fim, lembramos os compostos de sílica, microelemento fundamental na mineralização óssea. Nesse caminho temos o **Zeolite - A** $[\text{SiO}_4]^{4-}$ $(\text{AlO}_4)^{5-}$, substância aparentemente capaz de estimular a produção e a diferenciação de células semelhantes aos osteoblastos. Por enquanto só dispomos de estudos em animais e *in vitro*.

Mais recentemente, porém, os sais de estrôncio têm tido certo interesse em pesquisas, também em animais de laboratório, onde foram capazes de prevenir a perda de massa óssea em ratas ooforectomizadas (Brandi, 1993).

Referências Bibliográficas

- AARON, J.E.; DE VERNEJOU, M.C.; KANIS, J.A. - The effect of sodium fluoride on trabecular architecture in osteoporosis. *Bone* 12: 307-310, 1991.
- BAYLINK, D.J.; LIBANATI, C.R. - The actions and therapeutic applications of 1^{α} -hidroxilated derivatives of vitamin D. *Akt Rheumatol* 19: 10-18, 1994.
- BRANDI, M.L. - New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs. *Am J Med* 95 (suppl 5A): 69-74S, 1993.
- CHAPUY, M.C.; ARLOT M.E.; DUBOEOF F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327: 1637-1645, 1992.
- CHESNUT, C.H.; BAYLINK, D.J. - The role of anabolic steroids in the treatment of osteoporosis. *Geriat Med Today* 2:21-29, 1983.
- CHESNUT, C.H. - Drug therapy: calcitonin, bisphosphonates, anabolic steroids and hPTH (1-34). In RIGGS, B.L. & MELTON III, L.J.: *Osteoporosis: etiology, diagnosis and treatment*. New York, Raven press, 1988. pp: 403-414.
- CHOW, R.K.; HARRISON, J.E.; DORNAN, J. - Prevention and rehabilitation of osteoporosis program: exercise and osteoporosis. *Int J Rehab Res* 12: 49-56, 1989.
- ERIKSEN, E.F.; KASSEN, M. - The cellular basis of bone remodeling. *Triangle* 31: 45-57, 1992.
- FELSON, D.T.; ZHANG, D.; HANNAN, M.T. - The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 329: 1141-1146, 1993.
- GALLAGHER J.C.; GOLDGAR D. - Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol: A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 113: 649, 1990.
- GRADY, D.; RUBIN, S.M.; PETITTI, D.B. - Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *An Intern Med* 117: 1016-1037, 1992.
- HEANEY, R.P. - Bone, nutrition and other lifestyle factors. *Am J Med* 95 (suppl. 5A): 29S-33S, 1993.
- MARCUS, R. - *Osteoporosis*. Blackwell Scientific Publications - Boston - 1994
- NORDIN, B.E.C.; MORRIS, H.A. - The calcium deficiency model for osteoporosis. *Nutr Rev* 47: 65 - 72, 1989.
- NORDIN, B.E.C., HEANEY R.P. - Calcium supplementation of the diet: justified by present evidence. *Br Med J* 300: 1056-1060, 1990.
- NOTELOVITZ, M. - Osteoporosis: screening, prevention and management. *Fertil Steril* 59: 707-725, 1993.
- OSTEOPOROSIS - Basic diagnosis and therapeutic elements for a "NATIONAL CONSENSUS PROPOSAL" - 1º consenso nacional em osteoporose - São Paulo - 1995. *Rev Paul Med* 113 (4): jul/aug, 1995.
- OVERGAARD, K.; HANSEN, M.A.; JENSEN, S.B.; CHRISTIANSEN, C. - Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 305: 556-561, 1992.
- RIGGS, B.L.; MELTON, L.J. - The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 327: 620-627, 1992.
- WATTS, N.B.; HARRIS, S.T.; GENANT, H.K. - Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323: 73-79, 1990.
- WATTS, N.B. - Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 20: 717-734, 1994. *Ann Intern Med* 113: 649, 1990.