



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

Tutora: Prof^ª. Dr^ª. Leônia Maria Batista

3ª CONSULTORIA ACADÊMICA - ÁREA: HISTOLOGIA HUMANA

Bolsista: Nicolly Karolyne Almeida da C. Bezerril – Graduanda do 4º período

Orientada por: Profa. Dra. Giciane Carvalho Vieira

A OSTEOPOROSE E O RISCO IMINENTE DE FRATURAS

1 INTRODUÇÃO

A osteoporose consiste em uma doença osteometabólica progressiva caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da microarquitetura óssea, o que torna o osso fragilizado, predispondo a ocorrência de fraturas (PINTO NETO, et al., 2002; GALI, 2001).

Dados epidemiológicos revelam que essa condição tem se configurado como a principal doença metabólica e do envelhecimento, assim como o maior problema de saúde pública da atualidade (MOURA; PRADO; MOTA, 2005). De acordo com a Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED), a osteoporose acomete cerca de uma em cada três mulheres e um em cada oito homens mundialmente (SBED, 2009).

As fraturas constituem a principal consequência clínica dessa doença, se caracterizando como um grande problema de saúde pública por acarretar uma alta morbidade e mortalidade aos acometidos e um impacto socioeconômico significativo (MOURA; PRADO; MOTA, 2005). Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia

e Metabologia de São Paulo (SBEM-SP), 1/3 das mulheres e 1/5 dos homens com mais de 50 anos sofrerão fraturas osteoporóticas (SBEM-SP, 2017). Associado a isso, estima-se que aos 80 anos, 32% das mulheres e 17% dos homens apresentarão fraturas na região do quadril, as quais se configuram como as mais graves e fatais, visto que 15 a 50% dos acometidos virão a óbito no primeiro ano após a sua ocorrência, outros 50% ficarão confinados ao leito ou à cadeira de rodas e cerca de 25 a 35% ficarão com algum grau de incapacidade permanente (NETO, 1997; GUARNIERO; OLIVEIRA, 2004; CUMMINGS; MELTON, 2002; MILLER, 1978).

Uma das grandes problemáticas associadas a essa doença advém da sua capacidade de cursar de maneira silenciosa (assintomática), de modo que sua detecção tenda a ocorrer apenas com o advento de fraturas (NETO, 1997). Atrélado a isso, observa-se que, no Brasil, apenas uma em cada três pessoas com osteoporose são diagnosticadas e, dentre elas, somente 20% recebem algum tipo de tratamento (VIEIRA, 2017). Nessa perspectiva, torna-se necessário conscientizar a população acerca da osteoporose e de suas implicações a fim de contribuir para a prevenção de novos casos, minimizar os riscos inerentes a sua manifestação e fornecer subsídios para a prestação de uma assistência à saúde de qualidade.

2 TECIDO ÓSSEO

2.1 Anatomia

Os ossos são os principais componentes do sistema esquelético, o qual é constituído por ossos, cartilagens, ligamentos e tendões (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009). No adulto, 206 ossos compõem esse esqueleto, os quais assumem morfologia distinta, sendo, portanto, classificados em seis principais categorias: longos, planos, curtos, pneumáticos, irregulares e sesamoides (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009).

Os ossos longos, a exemplo do fêmur (figura 1), são caracterizados por apresentar comprimento superior a largura e um corpo (diáfise) situado entre duas extremidades (epífises) (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009). Sua diáfise é constituída por substância óssea compacta, isto é, uma substância óssea densa e sólida que forma a parede do osso (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009). Além

disso, seu interior comporta a cavidade medular, a qual é inicialmente preenchida por medula óssea vermelha, tecido hematopoiético (responsável pela produção de eritrócitos, leucócitos e plaquetas) que, posteriormente, vai sendo substituído por tecido adiposo, passando, então, a constituir a medula óssea amarela, incapaz de realizar a hematopoese (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Suas epífises, por sua vez, são predominantemente formadas por osso esponjoso, uma substância óssea delgada que se arranja formando pequenos espaços intercomunicantes, os quais são principalmente preenchidos por medula óssea vermelha (DANGELO; FATTINI, 2011; MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009).

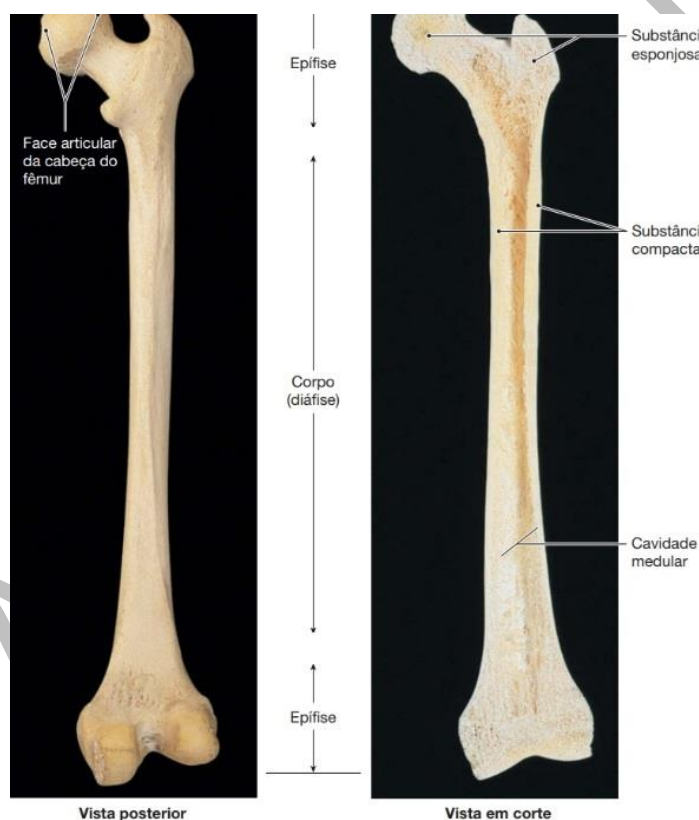


Figura 1 – Anatomia do fêmur.

Fonte: Martini & Timmons & Tallitsch (2009).

No que se refere aos ossos planos, seu comprimento equivale à largura, os quais predominam sobre a espessura (DANGELO; FATTINI, 2011). Esses ossos, representados pelos ossos do crânio (como o parietal, frontal e occipital), escápula (figura 2) e quadril, por exemplo, são formados por duas camadas superficiais de osso compacto e uma camada interna de osso esponjoso, apresentando aspecto

semelhante à de um sanduíche (DANGELO; FATTINI, 2011; MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009).



Figura 2 – Osso parietal.

Fonte: Adaptado de Martini & Timmons & Tallitsch (2009).

Os ossos curtos, a exemplo dos ossos do carpo (mão) e do tarso (pé), apresentam largura, comprimento e espessura equivalentes, possuindo em sua periferia uma camada de osso compacto associada a uma região central esponjosa (DANGELO; FATTINI, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Os ossos pneumáticos, por sua vez, representados, por exemplo, pelos ossos etmoide e esfenoide, são ocos ou apresentam uma ou mais cavidades (seios) revestidas de mucosa e contendo ar (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009; DANGELO; FATTINI, 2011).

Já os ossos irregulares, como as vértebras e o osso temporal, são morfologicamente complexos e variados, não se adequando a formas geométricas conhecidas (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009; DANGELO; FATTINI, 2011). Por fim, os ossos sesamoides, representados principalmente pela patela, são caracterizados por desenvolver-se no interior de tendões ou em certas articulações, sendo geralmente pequenos, planos e arredondados (DANGELO; FATTINI, 2011; MARTINI, TIMMONS, TALLITSCH, 2009).

2.2 Histologia

O tecido ósseo compreende um tipo especializado de tecido conjuntivo, formado por matriz extracelular mineralizada e diferentes células (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). A sua matriz é

constituída por componentes de natureza distinta, dispondo de uma região inorgânica e outra orgânica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

A região inorgânica é predominantemente constituída pelos cristais de hidroxiapatita (estruturas semelhantes aquelas encontradas nos minerais das rochas), os quais são formados pelos íons cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Além desses, outros íons também compõem a região inorgânica, em menores quantidades, tais como os íons bicarbonato (HCO_3^-), magnésio (Mg^{2+}), potássio (K^+) e sódio (Na^+) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

A região orgânica, por sua vez, representa a armação para a deposição dos minerais que compõem a região inorgânica, sendo composta predominantemente por fibras colágenas e, em menor parte, por glicoproteínas, proteínas dependentes de vitamina K, proteoglicanos, fatores de crescimento e citocinas (ROSS; PAWLINA, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). As fibras colágenas são principalmente constituídas de colágeno do tipo I, mas também apresentam, em pequenas quantidades, colágeno do tipo V, III, XI e XIII (ROSS; PAWLINA, 2018). Dentre as glicoproteínas que compõem a matriz, destacam-se a osteonectina, que atua na adesão do colágeno aos cristais de hidroxiapatita, o que confere rigidez e resistência ao osso, a osteopontina (BSP-1), que permite a fixação das células a matriz, e a BSP-2, que além de promover essa fixação, também inicia a formação dos cristais de hidroxiapatita durante a mineralização óssea (ROSS; PAWLINA, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). As proteínas dependentes de vitamina K são principalmente representadas pela osteocalcina, a qual realiza a captura do cálcio circulante e a estimulação dos osteoclastos no processo de remodelação óssea (ROSS; PAWLINA, 2018).

Já os proteoglicanos atuam contribuindo para a força compressiva do osso, como também permitindo a ligação de fatores de crescimento e inibindo a mineralização óssea (ROSS; PAWLINA, 2018). Os fatores de crescimento e citocinas são moléculas reguladoras, sendo principalmente representados pelas proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), que proporcionam a formação dos osteoblastos, esclerostina, que atua de forma antagônica as BMPs, fator de estimulação de colônia de monócitos (M-CSF), RANKL (molécula ligante do RANK) e IL-1, que atuam na diferenciação e maturação dos osteoclastos, e a osteoprotegerina (OPG), que inibe a formação dos osteoclastos (ROSS; PAWLINA, 2018; COSTA, et al., 2017).

As células do tecido ósseo, por sua vez, são representadas pelas células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (figura 3) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). As células osteoprogenitoras, localizadas principalmente na superfície interna e externa do osso, derivam de células-tronco mesenquimatosas e atuam dando origem aos osteoblastos (ROSS; PAWLINA, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Já os osteoblastos são células que residem na periferia da matriz óssea, se depositando geralmente em fileiras (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Essas células apresentam alta atividade sintética, sendo responsáveis por sintetizar a maior parte dos componentes da região orgânica da matriz (ROSS; PAWLINA, 2018). Cerca de 10 a 20% dos osteoblastos se destinam a formação de osteócitos, enquanto os demais sofrem apoptose ou se tornam inativos, passando a ser denominados células de revestimento ósseo (ROSS; PAWLINA, 2018).

Os osteócitos representam a célula óssea madura, sendo formados pelo aprisionamento dos osteoblastos na matriz óssea recém-sintetizada por eles, com sua consequente diferenciação, a qual é responsável pela diminuição do volume celular e do tamanho das organelas, bem como pelo desenvolvimento de longos prolongamentos citoplasmáticos (ROSS; PAWLINA, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Assim sendo, após a mineralização da matriz, o osteócito ocupa uma cavidade denominada lacuna, da qual partem canalículos que comportam os prolongamentos citoplasmáticos dos osteócitos, permitindo que haja a comunicação intercelular entre eles (figura 4) (ROSS; PAWLINA, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Embora essas células possuam organelas reduzidas, sua atuação é essencial para a manutenção da homeostase óssea, pois são responsáveis por sintetizar os componentes da matriz e por secretar as metaloproteínas da matriz (MMPs), as quais eliminam a matriz óssea desgastada e a renovam por meio de um processo denominado remodelação osteocítica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; ROSS; PAWLINA, 2018).



Figura 3 – Componentes do tecido ósseo.

Fonte: Junqueira & Carneiro (2018).

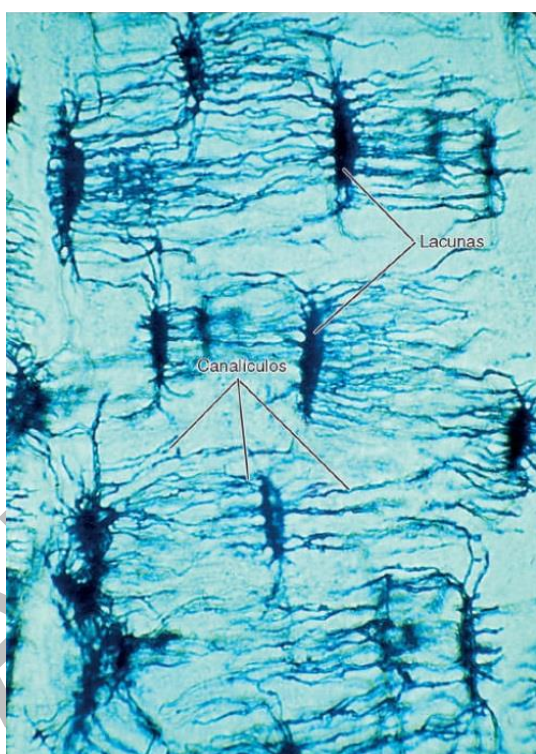


Figura 4 – Lâmina de tecido ósseo (preparada por desgaste) evidenciando as lacunas e canaliculos.

Fonte: Junqueira & Carneiro (2018).

Em relação aos osteoclastos, esses resultam da fusão de monócitos, sendo, portanto, caracterizados por serem células grandes e multinucleadas, responsáveis pelo processo de reabsorção óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018; ROSS; PAWLINA, 2018). Como resultado desse processo, essas células são encontradas ocupando pequenas depressões da matriz denominadas Lacunas de Howship (figura 5) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

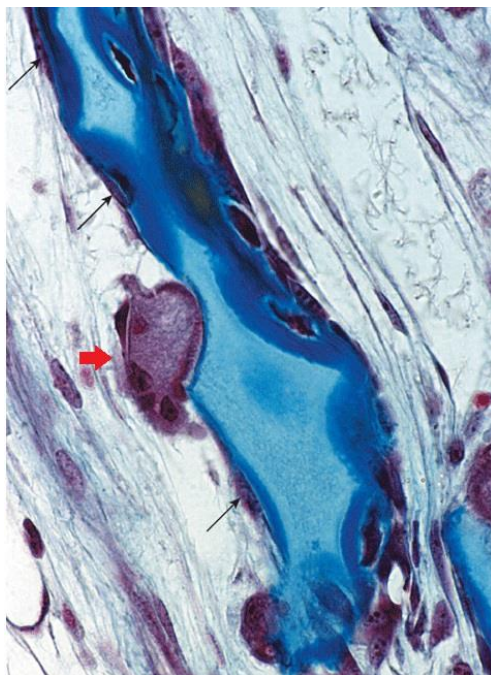


Figura 5 – Osteoclasto (apontado pela seta vermelha).

Fonte: Adaptada de Ross & Pawlina (2018).

Uma vez apresentado os principais constituintes desse tecido, cabe discutir acerca da sua organização estrutural, aspecto determinante para o pleno funcionamento ósseo. Sendo assim, com base na sua estrutura, é possível identificar dois principais tipos de ossos, o osso imaturo (primário/não lamelar) e o osso maduro (secundário/lamelar) (ROSS; PAWLINA, 2018).

O osso imaturo é o primeiro osso a ser formado no feto e logo após o reparo de fraturas ósseas, sendo gradativamente substituído por osso maduro (ROSS; PAWLINA, 2018). Além disso, ocorre permanentemente nos alvéolos dentários e nos locais de inserção dos tendões (ROSS; PAWLINA, 2018). Estruturalmente, esse tipo de osso é caracterizado pela disposição irregular das fibras colágenas, material inorgânico escasso e abundância de osteócitos, os quais se dispõem aleatoriamente (ROSS; PAWLINA, 2018).

O osso maduro, por sua vez, é o tipo de osso majoritariamente encontrado no adulto, sendo caracterizado pelo arranjo bem organizado das fibras colágenas, formando estruturas denominadas lamelas ósseas, abundância de minerais, o que torna o osso mecanicamente mais forte, e quantidade reduzida de osteócitos, que se dispõem em fileiras (ROSS; PAWLINA, 2018). A depender da disposição das lamelas, elas podem ser classificadas em lamelas planas, quando dispostas de forma paralela

umas às outras, ou em lamelas concêntricas, quando dispostas de maneira concêntrica em torno de um canal central que comporta vasos sanguíneos e nervos (ROSS; PAWLINA, 2018).

Com relação ao osso maduro compacto ou esponjoso, existem diferenças. O osso maduro esponjoso é exclusivamente formado por lamelas planas, uma vez que esse tipo de osso é dotado de cavidades preenchidas por medula óssea, o que permite que suas células tenham um suprimento sanguíneo adequado (ROSS; PAWLINA, 2018). Já o osso maduro compacto apresenta uma grande densidade de tecido ósseo que não se comunica com a medula óssea, necessitando de um aporte vascular local. Sendo assim, o osso maduro compacto é tanto formado por lamelas planas, quanto por lamelas concêntricas que, por sua vez, permitem o suprimento sanguíneo para as porções mais externas do osso compacto (ROSS; PAWLINA, 2018). Dessa forma, esse tipo de osso acaba adquirindo um arranjo conformacional bem peculiar, dispondo de quatro sistemas de lamelas, sendo eles o sistema de Havers (ósteons), o sistema intermediário, o sistema circunferencial interno e o sistema circunferencial externo (figura 6) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

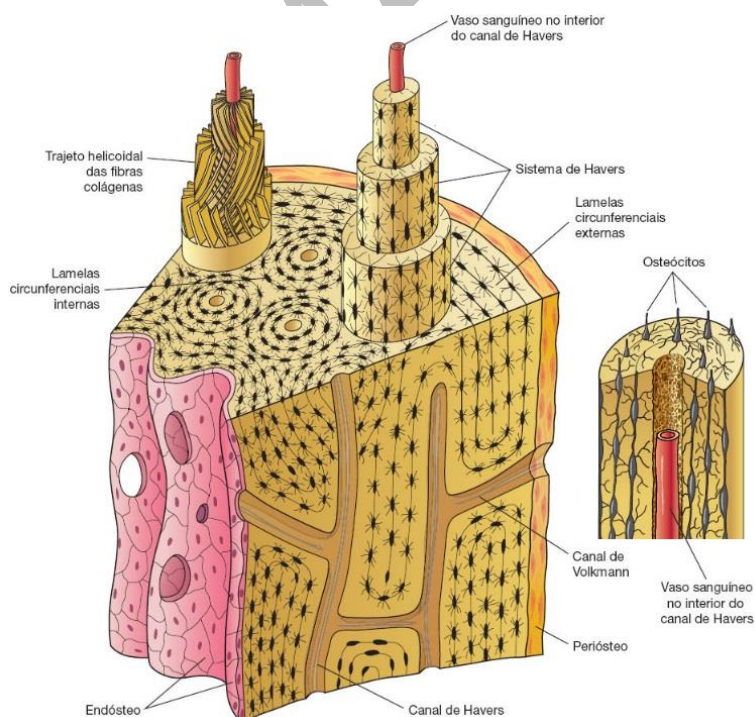


Figura 6 – Osso maduro compacto.

Fonte: Junqueira & Carneiro (2018).

O sistema de Havers compreende o conjunto de lamelas concêntricas do osso compacto (cada um formado por 4 a 20 lamelas ósseas), tendo seu canal central denominado canal de Havers (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). As lacunas contendo os osteócitos desse sistema podem situar-se entre as lamelas ósseas ou dentro delas (figura 7) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Além disso, os canalículos que partem dessas lacunas perfuram as lamelas, comunicando-se com os canalículos da lacuna adjacente (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

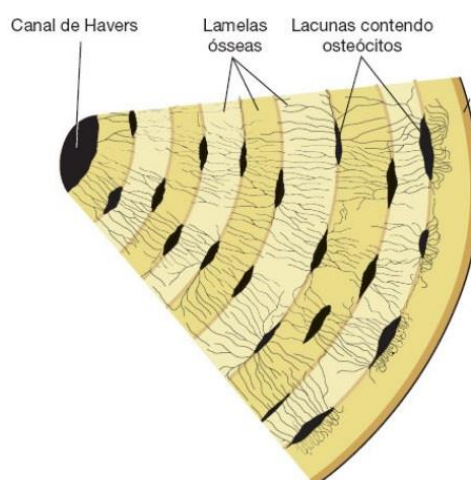


Figura 7 – Parte de um sistema de Havers.

Fonte: Adaptado de Junqueira & Carneiro (2018).

Associados perpendicularmente aos canais de Havers, estão os canais de Volkman, que podem atuar conectando dois canais de Havers entre si, conectando os canais de Havers a superfície externa do osso, ou ainda os conectando a superfície interna do osso, permitindo que os vasos ali contidos se comuniquem com a medula óssea vermelha (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

Entre cada ósteon, encontra-se o sistema intermediário, que consiste em grupos irregulares de lamelas provenientes de restos do sistema de Havers (ROSS; PAWLINA, 2018). No que se refere aos sistemas circunferenciais interno e externo, esses são constituídos por lamelas paralelas que formam uma faixa situada na superfície interna do osso e outra na superfície externa do osso, respectivamente (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

2.2.1 Remodelação óssea (reabsorção e mineralização)

O tecido ósseo adulto maduro encontra-se em processo de reabsorção (perda) e mineralização (formação) constante, processos esses, que ocorrem de maneira integrada (ROSS; PAWLINA, 2018). Tais processos, conjuntamente conhecidos como remodelação óssea, são fisiologicamente importantes pois propiciam a regeneração dos ossos antigos, caracterizados por serem relativamente frágeis e quebradiços, o que mantém o osso resistente (GUYTON; HALL, 2011). Além disso, também permitem que o osso se ajuste a estresses, como quando o osso se espessa em resposta a execução de exercícios com cargas elevadas (GUYTON; HALL, 2011).

Verifica-se que, até a terceira década de vida, o processo de mineralização prevalece em relação ao de reabsorção, o que resulta no aumento da massa óssea (LIMA; OLIVEIRA, 2003). Após essa fase, até os quarenta anos de idade, aproximadamente, esses processos costumam entrar em equilíbrio, acarretando na manutenção da densidade mineral óssea (LIMA; OLIVEIRA, 2003). Por outro lado, no idoso, observa-se que a reabsorção prevalece sobre a mineralização, levando a intensificação da perda mineral óssea, o que, associado a determinados fatores, predispõe a ocorrência da osteoporose (LIMA; OLIVEIRA, 2003; ROSS; PAWLINA, 2018).

No tocante a reabsorção óssea, sua ocorrência é viabilizada pela apoptose programada dos osteócitos, a qual promove a liberação de sinalizadores, tais como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), que irão induzir células-tronco mesenquimatosas a se diferenciarem em células osteoprogenitoras e, conseqüentemente, em osteoblastos (SOUZA, 2010). O processo de reabsorção óssea se inicia pela secreção do fator estimulador de colônias de monócitos (M-CSF) pelos osteoblastos, o qual atua nas células da linhagem dos monócitos/macrófagos para levar a formação dos precursores dos osteoclastos (BERNE; LEVY, 2009). Esses precursores expressam os fatores de transcrição c-fos e NF- κ B que, por sua vez, permitem a expressão de um receptor denominado ativador do receptor do fator nuclear κ B (RANK), o qual se insere na superfície dessas células (ROSS; PAWLINA, 2018). Uma molécula denominada ligante do RANK (RANKL), também liberada pelos osteoblastos, interage com o RANK, ativando uma via de sinalização que promove o agrupamento e a fusão dos precursores dos osteoclastos, resultando na diferenciação e no crescimento osteoclástico (BERNE; LEVY, 2009). O osteoclasto maduro adere firmemente ao osso e, na região voltada para o osso, secreta enzimas hidrolíticas e

HCl, que promovem a degradação óssea, resultando na liberação de íons cálcio e fosfato para o sangue (BERNE; LEVY, 2009).

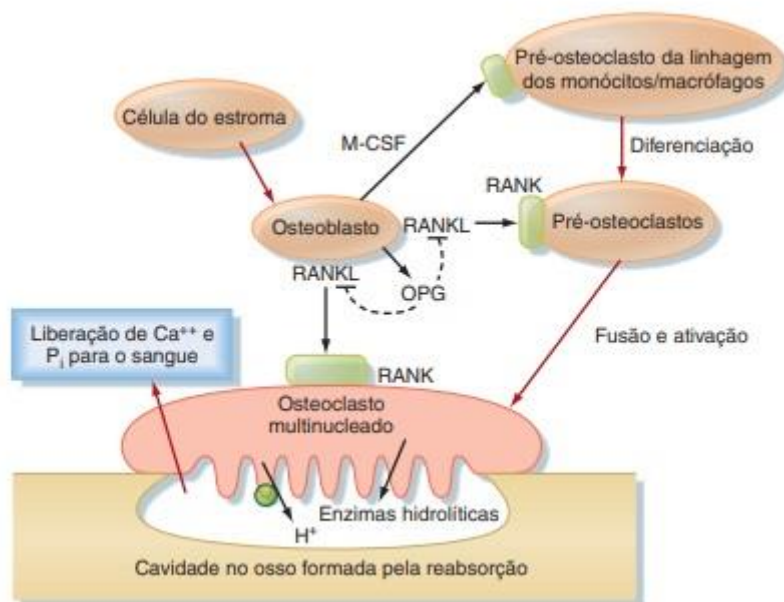


Figura 8 – Regulação dos osteoclastos pelos osteoblastos.

Fonte: Berne & Levy (2009).

Após aproximadamente duas semanas, inicia-se o processo de mineralização, onde os osteoblastos passam a emitir um sinal diferente para os osteoclastos (BERNE; LEVY, 2009). Esse sinal se refere a osteoprotegerina (OPG), que promove a inativação da RANKL e, portanto, inibe a maturação de osteoclastos (figura 8) (BERNE; LEVY, 2009). Somado a isso, os osteoblastos se deslocam para o local reabsorvido e lá começam a sintetizar matriz orgânica, como também sintetizam e secretam a osteocalcina, que atuará capturando os íons cálcio e fosfato do sangue para o osso (BERNE; LEVY, 2009; ROSS; PAWLINA, 2018). O aumento de Ca^{2+} no local estimula os osteoblastos a secretar a fosfatase alcalina (ALP), que atua induzindo a precipitação dos íons na matriz, que posteriormente se arranjam em cristais de hidroxiapatita (ROSS; PAWLINA, 2018; GUYTON; HALL, 2011). No mais, à medida que os osteoblastos vão sendo aprisionados na matriz, eles passam a constituir os osteócitos (BERNE; LEVY, 2009).

Todo o processo de remodelação óssea é regulado, principalmente, pelo hormônio paratireoideo (PTH), que atua estimulando diretamente a função osteoblástica que, por sua vez, estimula a função osteoclástica (BERNE; LEVY, 2009).

Admite-se que doses baixas de PTH sejam responsáveis pelo processo de mineralização, enquanto que doses altas desse hormônio estimulam a reabsorção (BERNE; LEVY, 2009; ROSS; PAWLINA, 2018).

2.3 Fisiologia

Ao tecido ósseo são creditadas muitas funções essenciais ao organismo, tais como suporte mecânico, apoio para contração muscular, suporte e proteção para os tecidos moles e órgãos vitais, alojamento e proteção para a medula óssea, reservatório de íons cálcio e outros íons (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Como resultado da última função citada, a homeostase do Ca^{2+} é mantida, isto é, as concentrações séricas desse íon (calcemia) permanecem dentro da faixa de normalidade, o que é de fundamental importância para a manutenção da saúde e da vida (ROSS; PAWLINA, 2018).

Para tanto, ocorre um intercâmbio contínuo entre o cálcio sérico e o cálcio ósseo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). Quando há aumento da calcemia, provocada pela alimentação, por exemplo, os ossos se mobilizam para diminuir o excedente sérico de Ca^{2+} (ROSS; PAWLINA, 2018). Por outro lado, quando os níveis circulantes de Ca^{2+} diminuem, haverá a liberação desse íon dos ossos para o sangue (ROSS; PAWLINA, 2018).

A diminuição da calcemia é mediada principalmente pela calcitonina, um hormônio produzido pelas células parafoliculares da glândula tireoide (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). A nível ósseo, esse hormônio atua inibindo os osteoclastos, por meio da inibição do PTH, que é crucial para a formação e maturação dessas células (BERNE; LEVY, 2009; ROSS; PAWLINA, 2018).

O aumento da calcemia, por sua vez, pode ser realizado a curto prazo ou a longo prazo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). A curto prazo, ocorre pela simples diluição dos cristais de hidroxiapatita no líquido intersticial, o que resulta na transferência dos íons cálcio e fosfato para o sangue (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018). A longo prazo, esse processo é regulado principalmente pelo PTH, o qual é secretado durante a hipocalcemia (concentrações séricas baixas de Ca^{2+}) (BERNE; LEVY, 2009). Ao estimular a reabsorção óssea, tanto o Ca^{2+} quanto o PO_4^{3-} cairão na

corrente sanguínea. Para evitar uma hiperfosfatemia, o PTH estimula os rins a excretarem o excesso de fosfato circulante (BERNE; LEVY, 2009).

Além disso, para suprimir a atividade do PTH, o calcitriol (hormônio derivado da vitamina D) atua provocando a sua inibição, impedindo, assim, que haja reabsorção óssea excessiva (BERNE; LEVY, 2009). Diante disso, é essencial que os níveis de vitamina D no organismo sejam mantidos adequadamente para que não ocorra excesso de reabsorção óssea e, portanto, a densidade óssea seja mantida.

3 OSTEOPOROSE

3.1 Etiopatogênese

A osteoporose é considerada uma doença multifatorial, sendo classificada, com base na sua etiologia, em primária, a qual é subclassificada em tipo I e tipo II, ou secundária (COSTA, et al., 2017; ROSS; PAWLINA, 2018). A osteoporose primária do tipo I ocorre em mulheres na pós-menopausa devido a redução dos níveis de estrogênios que, em níveis fisiológicos, são responsáveis por inibir a produção de determinadas citocinas, a exemplo da IL-1, resultando na redução da atividade osteoclástica (ROSS; PAWLINA, 2018). Sendo assim, com a queda dos níveis de estrogênios, a formação dessas citocinas é acrescida, acarretando na intensificação da reabsorção óssea (ROSS; PAWLINA, 2018). Entretanto, vale ressaltar que nem toda mulher desenvolve a osteoporose após a menopausa, uma vez que sua ocorrência geralmente é associada a um ou mais fatores de risco (LAUTERT, et al., 1995).

A osteoporose primária do tipo II, por sua vez, está relacionada ao envelhecimento, acometendo idosos a partir da sétima ou oitava década de vida, e ocorre em decorrência da deficiência de cálcio, com consequente aumento da atividade do PTH, resultando em uma reabsorção óssea intensificada (ROSS; PAWLINA, 2018; GALI, 2001). A deficiência de cálcio durante a senilidade é atribuída a baixa ingestão desse mineral, bem como ao comprometimento da sua absorção intestinal. Esse último, por sua vez, ocorre principalmente pela deficiência de vitamina D, muito comum na população idosa em decorrência da baixa exposição solar desses indivíduos, o que implica em uma síntese cutânea reduzida de vitamina D3

(colecálciferol), resultando na diminuição da produção renal de 1,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol), comprometendo, assim, a capacidade desse hormônio de garantir a absorção intestinal de cálcio (figura 9) (RAMALHO; LAZARETTI-CASTRO, 1999). Somado a isso, os idosos também apresentam uma diminuição da enzima 1- α -hidroxilase renal, responsável por sintetizar o calcitriol, implicando em uma produção renal reduzida desse hormônio (RAMALHO; LAZARETTI-CASTRO, 1999).

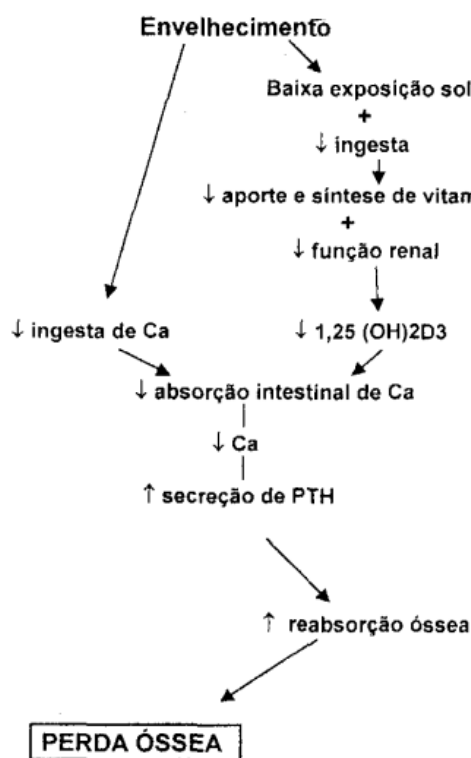


Figura 9 – Perda óssea associada ao envelhecimento.

Fonte: Adaptado de Ramalho & Lazaretti-Castro (1999).

Além disso, cabe destacar que indivíduos que não conseguem construir uma boa massa óssea até o pico da formação óssea (por volta dos 30 anos), e os que apresentam perda óssea excessiva durante a fase de manutenção óssea (até os 40 anos, aproximadamente), tornam-se potenciais grupos de risco para desenvolver a osteoporose na fase senil, uma vez que seus ossos poderão se tornar porosos e quebradiços mais facilmente (HOLICK, 2012).

Por fim, a osteoporose secundária ocorre pelo uso de medicamentos, bem como por doenças ou determinadas condições (LIMA, 2018). Diversos medicamentos podem predispor a osteoporose, tais como os glicocorticoides, inibidores da bomba de prótons, anticoagulantes, anticonvulsivantes e antiandrogênios (LIMA, 2018).

Dentre eles, os glicocorticoides ganham destaque, uma vez que constituem a principal causa da osteoporose secundária, sendo responsáveis por comprometer a função osteoblástica, induzir a apoptose dos osteócitos e aumentar a atividade osteoclástica, resultando no aumento da reabsorção óssea (LIMA, 2018; GALI, 2001).

Como doenças e condições responsáveis pela osteoporose secundária, destacam-se o hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hipogonadismo, desordens adrenais, mielomas, linfomas, doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide, imobilização prolongada, fumo e o alcoolismo (ROSS; PAWLINA, 2018; GALI, 2001; LIMA, 2018).

3.1.1 Fatores de risco

Com base no que foi supracitado, fica evidente que existem diversos fatores de risco que predispõem a osteoporose e, dentre eles, há aqueles de natureza não modificável e outros de natureza modificável. Sendo assim, os fatores de risco não modificáveis compreendem a idade avançada, o sexo feminino, as etnias amarela e branca, o histórico familiar de osteoporose, a menopausa precoce, distúrbios da menstruação (menarca tardia ou amenorreia), a intolerância à lactose, as malignidades (mielomas e linfomas), as doenças inflamatórias, as endocrinopatias e a resistência a vitamina D (YAZBEK; MARQUES NETO, 2008; GALI, 2001; SOUZA, 2010; LIMA; FONTANA, 2000). Por outro lado, aqueles de natureza modificável correspondem a baixa ingestão de cálcio e vitamina D, a baixa exposição solar, o sedentarismo, o baixo índice de massa corporal (IMC), o alcoolismo, o tabagismo, determinadas terapias medicamentosas, como a corticoterapia, e o consumo de café (aumenta a excreção de cálcio) (YAZBEK; MARQUES NETO, 2008; GALI, 2001; SOUZA, 2010).

3.2 Fraturas osteoporóticas

A fisiopatologia da osteoporose é marcada pela prevalência da reabsorção em relação a mineralização, resultando na diminuição da densidade mineral óssea (DMO) (figura 10) (SILVA; ANDRADE; AMARAL, 2015).

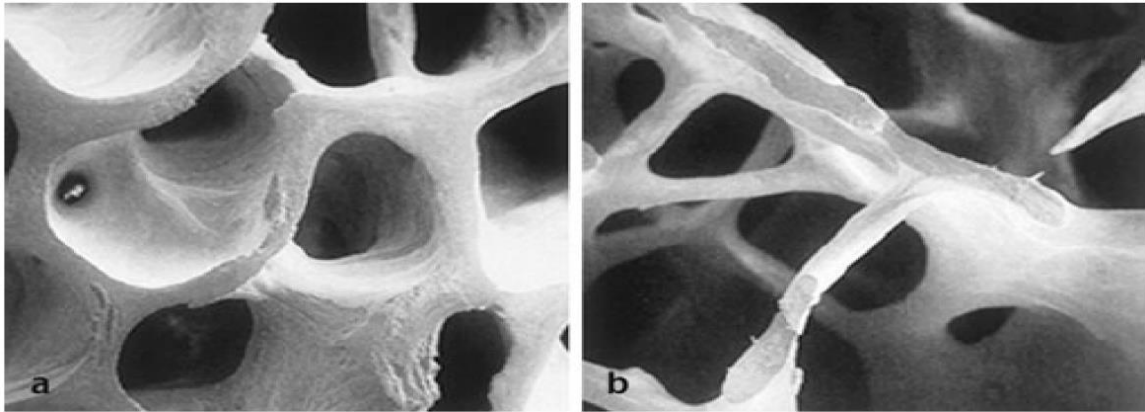


Figura 10 – a: osso normal, b: diminuição da DMO na osteoporose.

Fonte: Farias & Lago & Andrade (2015).

Esse processo costuma cursar de maneira assintomática e indolor, tornando o osso fragilizado, o que predispõe ao risco de quedas e, conseqüentemente, de fraturas (HOLICK, 2012). Por definição, uma fratura consiste na perda parcial ou total da continuidade óssea, o que pode acarretar incapacidades, deficiências, sequelas e diminuição da capacidade funcional (ITAMI, et al., 2009).

As fraturas osteoporóticas podem acometer qualquer osso, muito embora sua ocorrência seja mais frequente nos ossos do quadril (sobretudo no colo do fêmur), coluna (vértebras), punho e costelas, regiões que contém grande quantidade de osso esponjoso (figura 11) (GALI, 2001; OLIVEIRA, 2002).



Figura 11 – Fraturas: punho, vértebra e cabeça de fêmur.

Fonte: Moura & Prado & Mota (2005).

As fraturas do colo de fêmur compreendem uma das conseqüências mais deletérias da osteoporose, visto que são responsáveis por levar à óbito 15% a 20%

dos acometidos, seja pela fratura em si, por complicações durante a cirurgia ou por problemas como embolia ou de natureza cardiopulmonar, que geralmente surgem três meses após a fratura (MOURA; PRADO; MOTA, 2005). Os demais acometidos por esse tipo de fratura ficam, em sua maioria, com algum grau de incapacidade física, o que se configura como um alto impacto na qualidade de vida desses indivíduos (MOURA; PRADO; MOTA, 2005). Além da dor e limitação física imposta, tal conjuntura ainda acarreta diversos problemas psicológicos, como depressão, ansiedade, medo e ira, devido as mudanças provocadas no estilo de vida desses indivíduos (GALI, 2001). Somado a esses problemas, verifica-se que essas fraturas são responsáveis por trazer elevados custos para o Estado, em razão da gravidade das suas implicações.

Outras fraturas de grande relevância clínica são as fraturas vertebrais, responsáveis por acometer 27% das mulheres e causar um grande impacto à saúde do indivíduo (GALI, 2001). Em geral, as manifestações clínicas associadas a esse tipo de fratura incluem dor residual, diminuição da altura dos corpos vertebrais e cifose (GALI, 2001). Além disso, para múltiplas fraturas na região torácica, a doença pulmonar crônica pode ser desencadeada (GALI, 2001). Já no que se refere a ocorrência de fraturas na região lombar, pode-se observar o aparecimento de obstipação, dor, distensão abdominal, redução do apetite e sensação de saciedade precoce (GALI, 2001).

3.3 Diagnóstico

Graças a sua natureza silenciosa, a osteoporose é frequentemente identificada somente após a ocorrência de alguma fratura (SOUZA, 2010). Dada a gravidade dessa consequência clínica, faz-se necessário que a osteoporose seja diagnosticada precocemente, o que pode ser viabilizado mediante análise dos seus fatores de risco (SOUZA, 2010). Nesse sentido, o diagnóstico da osteoporose inicia-se pela avaliação clínica do paciente, a qual deve ser aplicada a todos os indivíduos acima dos 50 anos de idade, devendo ser feita com base no seu histórico clínico, fatores de risco, exame físico e no diagnóstico diferencial, de modo a excluir a existência de outras doenças ósseas, tais como a osteomalácia (LIMA, 2018; YAZBEK; MARQUES NETO, 2008).

Associado a avaliação clínica, podem ser realizados exames de sangue, urina, biópsia óssea e densitometria óssea para o diagnóstico da osteoporose (BRASIL, 2014). A densitometria óssea é considerada o exame de referência para osteoporose, e atua pela identificação da DMO, se caracterizando ainda como uma ferramenta capaz de mensurar o risco de fraturas (BRASIL, 2014; SOUZA, 2010).

Ademais, é recomendado pela Associação Médica Brasileira que, associado a densitometria óssea, também devem ser prestados outros exames para auxiliar no diagnóstico da osteoporose e prognosticar o risco de fraturas, sendo eles a ultrassonografia ou tomografia óssea periférica, a avaliação de marcadores bioquímicos (como os marcadores de reabsorção e mineralização óssea) e o algoritmo Fracture Risk Assessment Tool (FRAK) que, por sua vez, estima a probabilidade de ocorrência de fraturas nos próximos dez anos de vida do paciente (BRASIL, 2014; NISHIMORI, 2019).

3.4 Prevenção e tratamento

A profilaxia da osteoporose consiste na maneira mais eficaz de lidar com essa condição, uma vez que seu tratamento não é capaz de promover sua cura (GALI, 2001; LIMA; FONTANA, 2000). Nessa perspectiva, torna-se necessário que a prevenção da osteoporose se inicie na juventude, etapa em que a mineralização prevalece sobre a reabsorção óssea, de modo a garantir uma formação mineral óssea adequada para suportar a perda da massa óssea relacionada com o período pós-menopausa ou a idade (MOURA; PRADO; MOTA, 2005).

Para tanto, a prevenção dessa doença é dependente da associação de medidas que contemplem a eliminação dos fatores de risco para osteoporose, tais como a ingestão de cálcio (presente em alimentos como a gema de ovo, sardinha, ostra, camarão, feijão, legumes, frutas cítricas e hortaliças de folhas verdes), que deve atender as necessidades diárias inerentes a cada indivíduo, a exposição solar e a ingestão de vitamina D, que juntas devem promover o aporte necessário de vitamina D para o organismo, e a atividade física, a qual é responsável por promover o ganho de massa óssea e por melhorar a função neuromuscular e a coordenação, diminuindo o risco de quedas (OLIVEIRA, 2002; GALI, 2001; SOUZA, 2010; MOURA; PRADO; MOTA, 2005). Para mulheres que estão no início da menopausa ou que apresentam

alguma disfunção menstrual, é indicado que seja feita a reposição hormonal, que pode ocorrer pela administração de estrógenos ou de Moduladores Seletivos dos Receptores de estrógeno (SERMs), os quais mimetizam as ações dessa classe hormonal no organismo (MOURA; PRADO; MOTA, 2005; GALI, 2001). No mais, é importante que haja a abolição de certas práticas que predispõem a osteoporose, tais como o consumo de álcool, tabaco e café (figura 12) (MOURA; PRADO; MOTA, 2005).

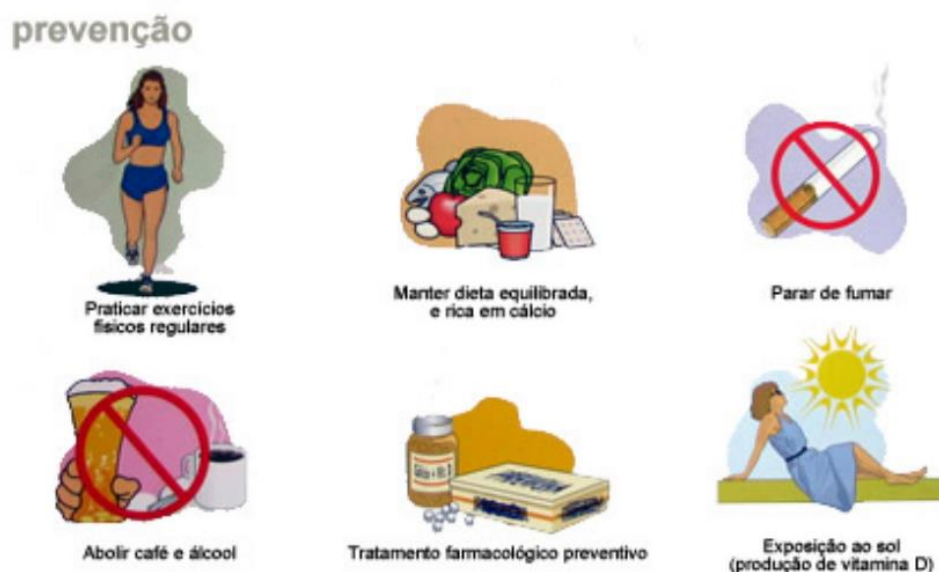


Figura 12 – Prevenção da osteoporose.

Fonte: Moura & Prado & Mota (2005).

O tratamento da osteoporose se concentra principalmente na prevenção de fraturas (SOUZA, 2010). Assim como na prevenção da osteoporose, práticas semelhantes são adotadas para prevenir a ocorrência de fraturas no indivíduo já diagnosticado, sendo elas a atividade física, a suplementação de cálcio e vitamina D e a exposição solar (SOUZA, 2010). Somado a isso, também é comum o uso de terapias farmacológicas anti-reabsortivas ou que aumentam a mineralização óssea, as quais podem ser mediadas pelo PTH e teriparatida (homólogo sintético do PTH), quando consumidos diariamente em pequenas quantidades, bisfosfonatos, osteoprotegerina, ranelato de estrôncio, ipriflavona, calcitonina e fluoreto de sódio (SOUZA, 2010; GALI, 2000).

3.5 Cuidado farmacêutico

Ao profissional farmacêutico são creditadas diversas atribuições para com o portador de osteoporose, dentre as quais se destaca o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente (BRASIL, 2014). Nesse processo, é necessário que seja analisada a eficácia terapêutica, a identificação de reações adversas e de potenciais interações medicamentosas, bem como a adesão terapêutica do paciente, de modo que sejam prevenidos e solucionados quaisquer problemas inerentes a farmacoterapia (BRASIL, 2014; COSTA, 2017; SILVA, 2011). Associado a isso, cabe ao farmacêutico conceder as orientações adequadas para o tratamento e discutir a importância da adesão terapêutica, a fim de garantir a prevenção de fraturas nesses indivíduos.

REFERÊNCIAS

- BERNE; R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 451, de 9 de junho de 2014. [Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose]. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2014, p. 42, 10 jun. 2014.
- COSTA, I. J. S. da et al. **Acompanhamento farmacoterapêutico para pacientes em tratamento de osteoporose na atenção básica**. 2017.
- COSTA, S. F.; et al. Aspectos fisiopatológicos da osteoporose e meios de diagnóstico – Revisão Bibliográfica. **Revista do Centro Universitário Católica Salesiano Auxilium-Araçatuba (São Paulo)**, v. 9, 2017.
- CUMMINGS, S. R.; MELTON, L. J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **Lancet**, v. 359, p. 1761-7, 2002.
- DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2011.
- FARIAS, L. T. M.; LAGO, C. da C. L.; CLARÊNCIO, J. Osteoporose: uma análise fisiopatológica voltada para os profissionais da enfermagem. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 4, n. 2, 2016.
- FRAZÃO, P.; NAVEIRA, M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, p. 206-214, 2006.
- GALI, J. C. Osteoporose. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 9, n. 2, p. 53-62, 2001.
- GAYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- GONÇALVES, M. J. et al. Osteoporosis: from bone biology to individual treatment decision. **Acta medica portuguesa**, v. 26, n. 4, p. 445-455, 2013.

GUARNIERO, R.; OLIVEIRA, L. G. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. **Rev. bras. ortop**, p. 477-485, 2004.

HOLICK, M. F. **The Vitamin D Solution**. 1 ed. São Paulo: Editora Fundamento Educacional Ltda, 2012.

ITAMI, L. T. et al. Adultos com fraturas: das implicações funcionais e cirúrgicas à educação em saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, n. SPE2, p. 1238-1243, 2009.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto & atlas**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

LAUTERT, L. et al. Osteoporose: a epidemia silenciosa que deve se tornar pública. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 48, n. 2, p. 161-167, 1995.

LIMA, C. L.; OLIVEIRA, L. G. Doenças Osteometabólicas. **Clínica Ortopédica**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

LIMA, S. F. **Osteoporose Secundária**. 2018. Tese de Doutorado.

LIMA, S. M. T.; FONTANA, C. M. Atividade física como um dos aspectos preventivos da osteoporose: **Arq. Cienc. Saúde. Unipar, Paraná**, v.4, n.2, p. 129-134, 2000.

MARTINI, F. H.; TIMMONS, M. J.; TALLITSCH, R. B. **Anatomia humana**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

MILLER, C. W. Survival and ambulation following hip fracture. **J Bone Joint Surg**, v. 60, p.930-4, 1978.

MOURA, R. F.; PRADO, M. A. S.; MOTA, E. R. **Osteoporose: prevenção na adolescência**. 2005.

NETO, J. F. M. Osteoporose: Epidemiologia. **Revista Acta Fisiátrica**, v. 4, n. 2, p. 119-122, 1997.

NISHIMORI, F. K. **Envelhecimento e fraturas osteoporóticas**. 2019.

NOBRE, C. V. F. et al. A importância do acompanhamento farmacoterapêutico na osteoporose: um estudo de caso. **Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas**. Disponível em: <https://gpicursos.com/interagin/gestor/uploads/trabalhos-feirahospitalarpiui/aa8d9afd948b62d66878159841b0089d.pdf>. Acesso em: 11/12/20.

OLIVEIRA, G. L. **Osteoporose, guia para diagnóstico, prevenção e tratamento**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

PINTO NETO, A. M. et al. Consenso brasileiro de osteoporose 2002. **Rev. bras. reumatol**, p. 343-354, 2002.

RAMALHO, A. C.; LAZARETTI-CASTRO, M. Fisiopatologia da osteoporose involutiva. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 6, p. 409-414, 1999.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia - texto e atlas: correlações com biologia celular e molecular**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SILVA, D. C. da. **Prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa**. 2011.

SILVA, M. R. de S.; ANDRADE, S. R. de S.; AMARAL, W. N. do. Fisiopatologia da osteoporose: uma revisão bibliográfica. **Femina**, p. 241-244, 2015.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Regional São Paulo (SBEM-SP). **Conheça os números da osteoporose**. 2017.

Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED). Global Year against musculoskeletal pain Fact Sheets Acute Musculoskeletal Pain. **Outubro**, v. 2010, 2009.

SOUZA, M. P. G. de. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 45, n. 3, p. 220-229, 2010.

VIEIRA, W. A. **Rastreamento da osteoporose na atenção básica**. 2017.

YAZBEK, M. A.; MARQUES NETO, J. F. Osteoporose e outras doenças osteometabólicas no idoso. **Einstein**, v. 6, n. 1 sup, p. S74-S8, 2008.

PET-FARMÁCIA