

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**OSTEOPOROSE EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA: ASPECTOS GERAIS,
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E PERSPECTIVAS FUTURAS**

KARINA SATIE KANNO

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora:
Profa. Dra. Carolina Demarchi Munhoz

São Paulo
2021

SUMÁRIO

	Pág.
AGRADECIMENTOS.....	1
LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
LISTA DE FIGURAS.....	3
LISTA DE TABELAS.....	3
RESUMO.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS.....	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
3.1 Estratégias de pesquisa.....	8
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8
4.1 Climatério.....	8
4.2 Menopausa.....	9
4.3 Pós-menopausa.....	11
4.4 Fisiologia da osteoporose.....	13
4.4.1 Osteoporose.....	13
4.4.2 Diagnóstico.....	16
4.4.3 Prevenção e abordagem não farmacológica.....	19
4.5 Tratamento Farmacológico.....	20
4.5.1 Terapia de reposição hormonal.....	20
4.5.2 Bisfosfonatos (BP)	22
4.5.3 Moduladores seletivos de estrógeno (SERM)	25
4.5.4 Calcitonina.....	27
4.5.5 Anticorpos Monoclonais.....	27
4.5.5.1 Denosumabe.....	28
4.5.5.2 Romosozumabe.....	29
4.5.6 Agentes Anabólicos.....	30
4.6 Fratura por fragilidade.....	31
4.7 Gastos com internações decorrentes a fratura por fragilidade.....	32
5.CONCLUSÃO.....	33
6. BIBLIOGRAFIA.....	33

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que participaram e contribuíram de maneira direta e indiretamente, para a elaboração deste trabalho.

A Professora Carol Demarchi Munhoz que proporcionou o desenvolvimento deste trabalho.

As minhas amigas e amigos que conheci na faculdade, que estiveram presentes durante toda a minha trajetória da graduação, que contribuíram para a elaboração deste trabalho com suporte e orientação e que se demonstraram ser uma verdadeira rede de apoio.

A minha família, pelo apoio incondicional, durante toda a graduação.

Ao meu namorado pelo apoio emocional e suporte durante todo o processo de elaboração do trabalho.

À família do meu namorado, pelo suporte, orientações e apoio para que este trabalho fosse desenvolvido com qualidade.

Muito obrigada!

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
LH	Hormônio Luteinizante
DMO	Densidade Mineral Óssea
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
BP	Bisfosfonatos
SERM	Moduladores Seletivos de Estrôgeno
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
ONMB	Osteonecrose Mandibular
DXA	Raio X de dupla energia
FRAX	<i>Fracture Risco Assessment Tool</i>

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Linha do tempo com demonstração do período do climatério	7
Figura 2: Níveis de secreção de estrógeno durante a vida de uma mulher	10
Figura 3: Demonstração da patologia da osteoporose pós-menopausa e senil	12
Figura 4: Comparativo entre a arquitetura óssea normal e afetada pela osteoporose	13
Figura 5: Concentração da massa óssea em mulheres, referente aos valores T-score	14
Figura 6: Demonstração da deterioração óssea	15
Figura 7: Perda de altura e encurvamento devido a osteoporose	16
Figura 8: Representação de um exame de DXA	17
Figura 9: Estrutura molecular de 17 β -estradiol	22
Figura 10: Mecanismo de ação dos bisfosfonatos no tecido ósseo	23
Figura 11: Estrutura molecular de raloxifeno	26
Figura 12: Recuperação óssea durante o tratamento de teriparatida	30

LISTA DE TABELA

	Pág.
Tabela 1: Relação do status ósseo e os valores do T-score	18
Tabela 2: Exemplos de fármacos da classe dos bisfosfonatos	23

RESUMO

KANNO, K. S. Osteoporose em mulheres pós-menopausa: aspectos gerais, tratamento farmacológico e perspectivas futuras. 38 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: osteoporose; pós-menopausa; tratamento

INTRODUÇÃO: A osteoporose é uma doença crônica que acomete o metabolismo ósseo de forma progressiva, atingindo principalmente idosos e mulheres no período pós-menopausa. A doença é caracterizada pela diminuição da massa óssea com deterioramento da microarquitetura do tecido ósseo, levando ao aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade de fraturas por fragilidade. Estima-se que essa doença atinge 10 milhões de brasileiros e este número tende a aumentar anualmente, devido ao envelhecimento populacional. **OBJETIVO:** Este trabalho analisou os aspectos fisiopatológicos da osteoporose, seu impacto na população feminina pós-menopausa e suas complicações. Averiguou-se os tratamentos farmacológicos utilizados na terapia e a prevenção de fraturas por fragilidade.

MATERIAS E MÉTODOS: O trabalho foi elaborado por meio de revisões bibliográficas, do tipo narrativa, publicadas em revistas nacionais e internacionais dos últimos 10 anos. As combinações das palavras “osteoporose, pós-menopausa, tratamentos e fármacos” foram empregadas para avaliar os estudos nas bases de dados científicas como PubMed, Embase e SciELO. Os critérios de inclusão são artigos que estejam de acordo com o tema, objetivo e período proposto, publicados na língua portuguesa e inglesa, excluindo aqueles que não abrangem os critérios anteriores. **RESULTADOS:** A deficiência de estrógeno, o hormônio feminino, causa da fragilidade óssea de mulheres no período pós-menopausa, favorecendo a ocorrência de fraturas por fragilidade. O método de diagnóstico da osteoporose é por meio do exame de densitometria óssea, sendo um exame propício para a avaliação do risco de fraturas. A terapia farmacológica da osteoporose é baseada nos fármacos das classes dos bisfosfonatos, moduladores seletivos de estrógeno, calcitonina, anticorpo-monoclonal e agentes anabólicos, além dos tratamentos não farmacológico que são baseados em um estilo de vida saudável, suplementação de cálcio, vitamina D e prática de exercícios físicos. A ocorrência de fratura por fragilidade afeta diretamente a qualidade de vida desses pacientes, impondo limitações emocionais e sociais. **CONCLUSÃO:** A osteoporose é uma questão de saúde pública, dado que muitos pacientes descobrem a doença após um episódio de fratura por fragilidade, resultando em internações e gastos para todo o sistema de saúde.

ABSTRACT

Keywords: osteoporosis; post-menopausal; treatment

INTRODUCTION: Osteoporosis is a chronic disease that progressively affects bone metabolism, mainly affecting older adults and postmenopausal women. The disease is characterized by decreased bone mass with deterioration of bone tissue's microarchitecture, leading to increased bone fragility and susceptibility to fragility fractures. It is estimated that this disease affects 10 million Brazilians, and this number tends to increase annually due to population aging. **OBJECTIVE:** This study analyzed the pathophysiological aspects of osteoporosis, its impact on the postmenopausal female population, and its complications. The pharmacological treatments used in the therapy and prevention of fragility fractures were investigated.

MATERIAL AND METHODS: The monography was elaborated through bibliographical reviews, as narrative type, published in national and international journals in the last ten years. The combination of "osteoporosis, postmenopausal, treatments and drugs" will be used to evaluate the studies in scientific databases such as PubMed, Embase, and SciELO. Inclusion criteria are articles under the theme, objective, and proposed period published in Portuguese and English, excluding those that do not cover the above criteria. **RESULTS:** Estrogen deficiency, a female hormone, causes bone fragility in postmenopausal women. That method for diagnosing osteoporosis is through bone densitometry, a suitable test for assessing the risk of fractures. The pharmacological therapy of osteoporosis is based on drugs from bisphosphonates, selective estrogen modulators, calcitonin, monoclonal antibody, and anabolic agents and non-pharmacological treatments based on a healthy lifestyle practice physical exercises, and calcium and vitamin D supplementation. The occurrence of fragility fracture directly affects the quality of life of these patients, imposing emotional and social limitations. **CONCLUSION:** Osteoporosis is a public health issue, as many patients discovered the disease after an episode of fragility fracture, resulting in hospitalizations and costs for the entire health system.

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é um problema mundial. Uma de cada três mulheres e um de cada cinco homens com idade superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica (*Cartilha Internacional Osteoporosis Foundation*, 2016). A osteoporose deixa os ossos frágeis e quebradiços, permitindo que se faturem com facilidade, como em casos de queda, pancada ou movimento brusco. A osteoporose é uma doença assintomática até o momento em que paciente apresenta alguma fratura, resultando em aumento da morbidade, ocasionando dores e deficiências com impedimentos de longo prazo e até mesmo o óbito do paciente.

Em geral, o risco de ter osteoporose é influenciado pela idade, pelo gênero e pela origem étnica. Normalmente, quanto mais idoso, maior é o risco de desenvolver a osteoporose. As mulheres são mais suscetíveis à perda óssea do que os homens. Embora as mulheres tenham maiores chances de sofrer uma fratura osteoporótica (devido à repentina perda óssea após a menopausa), os homens também podem sofrer de osteoporose. Estima-se que a cada três segundos ocorra uma fratura osteoporótica no mundo, somando aproximadamente nove milhões de fraturas anualmente em todo o mundo (Febrasgo, 2020).

Mulheres pós-menopausa e aquelas que sofreram a retirada dos ovários ou que tiveram menopausa precoce antes dos 45 anos devem prestar maior atenção à sua saúde óssea. A perda óssea acelerada se inicia depois da menopausa, quando o efeito protetor do estrogênio é reduzido (*Cartilha Internacional Osteoporosis Foundation*, 2016). Em mulheres acima dos 45 anos de idade, a osteoporose é responsável por mais dias de internações do que qualquer outra doença, incluindo diabetes, infarto do miocárdio e câncer de mama (*Manual Brasileiro de Osteoporose*, 2021).

Levando-se em conta o envelhecimento populacional progressivo, as fraturas de fragilidade tornam-se de extrema importância, visto que a sua prevalência tende a aumentar. A osteoporose é considerada um problema de saúde pública, segundo as estimativas da IOF, aproximadamente 200 milhões de pessoas no mundo são afetadas. Desse total, 37,5% encontram-se na Europa, Estados Unidos e no Japão e cerca de 5% no Brasil. Essa baixa porcentagem é devido à falta de dados precisos

sobre a prevalência da osteoporose e a incidência de quedas e fraturas registradas no país.

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) preveem que a população de 65 anos ou mais crescerá significativamente nos próximos 50 anos na América Latina e que o número de fraturas será semelhante ao da Europa e dos Estados Unidos. As projeções estatísticas estimam que o número de fraturas de quadril por ano no Brasil chegará a 160 mil em 2050 (Manual Brasileiro de Osteoporose, 2021). A incidência de uma fratura aumenta expressivamente o risco de novas fraturas ocorrerem, o que pode resultar em uma cascata de novas fraturas, resultando em dor e incapacidade do paciente (*Cartilha Internacional Osteoporosis Foundation*, 2016).

Diante do cenário apresentado, o diagnóstico precoce e com a realização de exames complementares que avaliem a densidade mineral óssea deverão ser solicitadas com frequência pelos médicos, objetivando o diagnóstico do paciente com a enfermidade, o início do tratamento e assim evitar a fratura osteoporótica. A *National Osteoporosis Foundation* ressalta que o tratamento da doença é baseado em alterações na dieta, suplementação nutricional com a ingestão de cálcio e de vitamina D, uso correto dos medicamentos, terapia de reposição hormonal, prática de exercício físico e se necessário, o controle do ambiente para evitar quedas dos pacientes. As ações preventivas são mais eficazes e menos dispendiosas que o tratamento. Há uma notável gama de opções para o tratamento da osteoporose e a prescrição do tratamento dependerá o perfil do risco de cada paciente e suas complicações. Esses serão tópicos discutidos nesse trabalho.

2. OBJETIVOS

Este trabalho de conclusão teve os seguintes objetivos:

- Analisar os principais aspectos fisiopatológicos da osteoporose, seu impacto na população feminina pós-menopausa e das suas complicações, como a fratura por fragilidade.

- Avaliar os tratamentos farmacológicos, aprofundando-se nas classes farmacêuticas dos medicamentos utilizados na terapêutica que podem ajudar a prevenir fraturas de fragilidade e consequentemente reduzir os gastos com internações.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O caráter do trabalho foi uma revisão integrativa bibliográfica do tipo narrativa, resgatando informações importantes para o desenvolvimento do estado da arte deste tema.

3.1. Estratégias de pesquisa

Como estratégia de pesquisa, utilizou-se artigos publicados nos últimos 10 (dez) anos em língua inglesa ou em português. As palavras “osteoporose, pós-menopausa, fármacos” e suas combinações foram empregadas nas bases de dados científicas como PubMed, Embase, Scielo.

Adicionalmente, foram utilizados conteúdos disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde e *Food and Drug Administration* (FDA)

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os artigos e trabalhos que se encaixavam nos quesitos acima e estavam em acordo com o objetivo, tema e período proposto foram incluídos. Os artigos que não se enquadram em um ou mais quesitos foram excluídos da seleção.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

4.1. Climatério

De acordo com o Ministério da Saúde, o climatério é o período fisiológico que se inicia com os primeiros indícios de insuficiência ovariana, por volta dos 40 anos de idade, mesmo que os ciclos menstruais continuem regulares ou até ovulatórios, e termina na senectude ou senilidade, aos 65 anos (SELBAC et al., 2018).

O climatério é composto pelo período pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa (Figura 1).

Cada mulher pode iniciar o seu climatério de forma diferente, tanto cronologicamente quanto em relação aos sintomas, sendo eles: fogacho, suor, insônia, alteração de humor, dores musculares, dores nas costas, ressecamento vaginal, desordens do sistema urogenital (BIRKHAEUSER *et al.*, 2019). É importante ressaltar que nem sempre o climatério é sintomático. A menopausa é um marco dessa fase e corresponde ao último ciclo menstrual espontâneo da mulher.

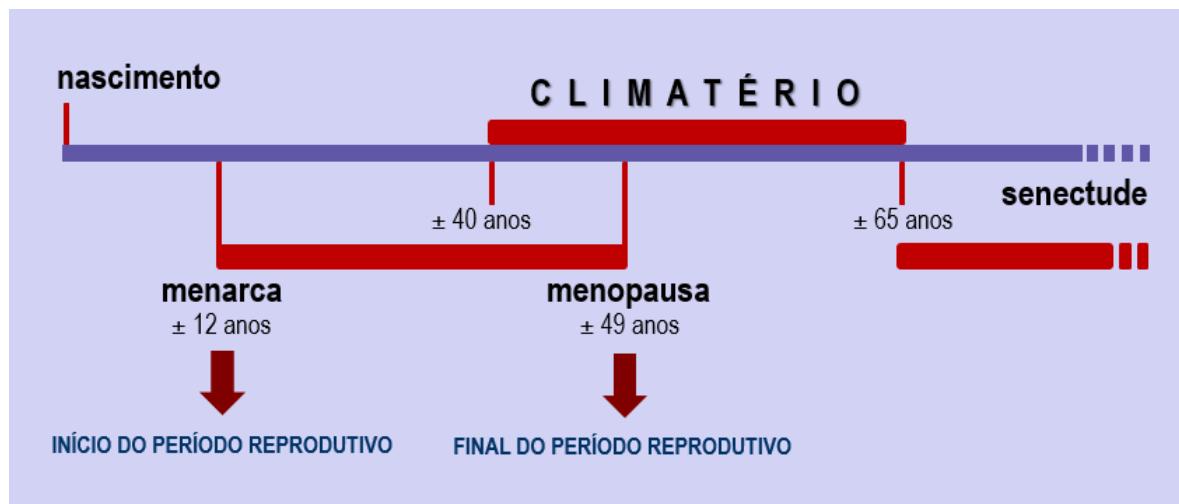


Figura 1: Linha do tempo com demonstração do período do climatério. Fonte: Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia.

4.2. Menopausa

A menopausa corresponde à fase em que não houve período menstrual por 12 meses consecutivos e nenhuma causa biológica ou fisiológica pôde ser identificada, em consequência de insuficiência ovariana, associado a diversas sintomatologias que podem afetar na qualidade de vida da mulher (FERNÁNDEZ *et al.*, 2021).

A transição da menopausa, chamada de peri-menopausa, é um processo lento e progressivo e pode durar de dois a oito anos. Ainda é possível que a mulher engravidie mesmo apresentando sintomas de peri-menopausa, pois enquanto houver folículos suficientes, a ovulação ainda é mantida e os níveis de estradiol permanecerão dentro da normalidade.

A contínua perda da reserva folicular diminui os níveis de estrógeno. Quando a produção do estrógeno diminui (Figura 2), estes não conseguem mais inibir a produção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH). Os hormônios gonadotróficos, por sua vez, seguem em concentrações elevadas no organismo, perturbando o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano encerrando assim os ciclos ovulatórios (PEACOCK et al., 2021). Sem a ovulação propriamente dita, não há a formação do corpo lúteo e, consequentemente, cessa a produção de progesterona, acarretando padrões menstruais irregulares (irregularidade na duração, no período, no tempo entre os ciclos e no fluxo), fazendo com que a mulher entre no estado de amenorreia.

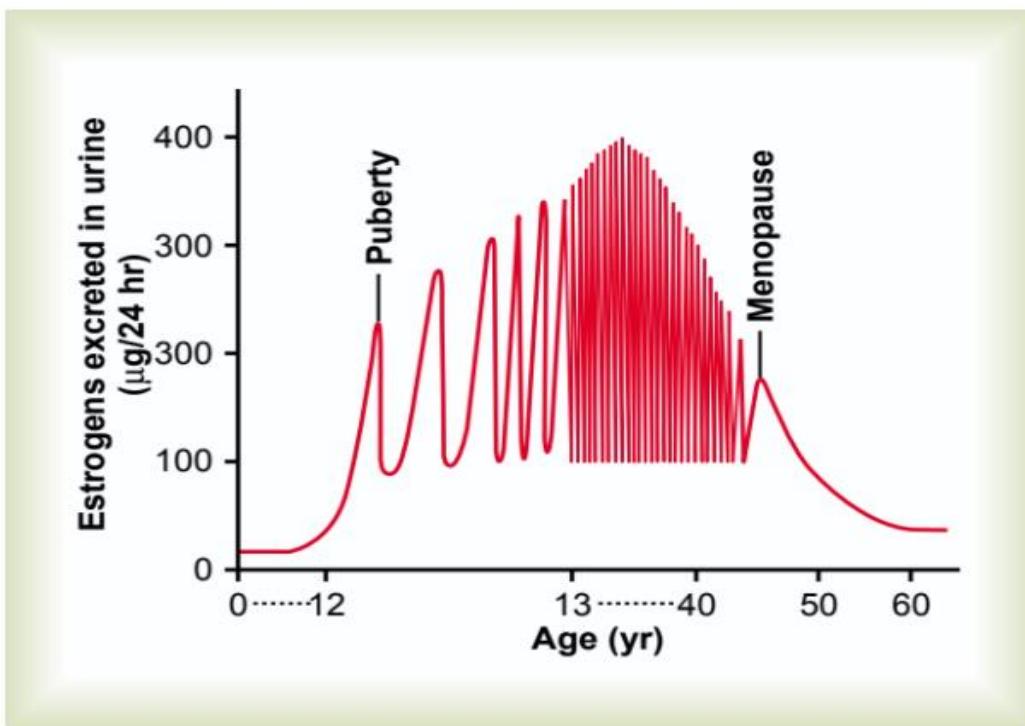


Figura 2: Níveis de secreção de estrógeno durante a vida de uma mulher. Fonte: GUYTON & HALL, Medical Physiology

Uns dos sintomas comuns durante o período de transição, são as ondas de calor (fogacho), suor noturno, alterações de humor, secura vaginal, oscilações na libido e perda ou má qualidade do sono.

O fogacho é, em geral, a sensação súbita de calor intenso que se inicia na face, pescoço, parte superior do tronco, dos braços e se generaliza. É seguida do enrubescimento da pele e consequentemente sudorese profunda.

Observa-se o aumento do fluxo sanguíneo cutâneo, taquicardia, aumento da temperatura da pele devido à vasodilatação e eventualmente, palpitação. Uma das prováveis causas da oscilação da temperatura corporal é devido à baixa concentração de estrógeno.

Cada episódio do fogacho dura aproximadamente 1 a 5 minutos, podendo ocorrer diversas vezes durante o dia, gerando um estresse, cansaço e dificuldades para se concentrar nas atividades do cotidiano (FREEDMAN, 2014). Os episódios de fogacho durante à noite, podem afetar a qualidade do sono, tendo um maior despertar noturno e menor eficácia do sono, além dos suores noturnos frequentemente observados (FREEDMAN, 2014).

Os casos de alteração de humor e dificuldades em concentração afetam diretamente a qualidade de vida da paciente, dado que os lapsos de memória, variações de humor, quando associados com outras adversidades, tal como as desordens familiares e sociais, favorecem o desenvolvimento de depressão e ansiedade (BACON, 2017).

O déficit de estrogênio na menopausa pode ser observado pela diminuição da lubrificação vaginal, da excitação e da atividade sexual (perda de libido). O fluxo sanguíneo da região vaginal é reduzido, acarretando no ressecamento da pele, diminuição dos pelos pubianos e menor elasticidade da pele vulvar. A vagina pode ficar mais curta ou mais estreita, provocando dispareunia (dor genital associada a relação sexual). A alteração do pH do trato urinário e vaginal adicionais com as alterações na microbiota bacteriana podem causar coceira e secreção com odor desagradável (BACON, 2017) .

4.3. Pós-menopausa

Após a menopausa, a mulher perde os efeitos protetores do estrogênio, o que pode exacerbar os quadros de osteoporose, aumentar o colesterol e o LDL,

aumentar os riscos de infarto do miocárdio e aumentar a vulnerabilidade para a doença de Alzheimer (AIRES, 2012).

Em situações de normalidade hormonal, o osso está em constante remodelação, que envolve a reabsorção (via osteoclastos) e formação (via osteoblastos). Devido à baixa concentração de estrogênio, há o aumento da atividade osteoclástica, de forma que há um desequilíbrio da atividade osteoclástica/osteoblástica, resultando em maior reabsorção e perda líquida óssea. A deficiência de estrogênio leva à liberação de citocinas, que desempenham um papel crítico na cascata de osteoclastogênese (PEACOCK et al., 2021).

O principal efeito fisiológico do estrogênio é a inibição da reabsorção óssea. O estrogênio inibe a reabsorção óssea induzindo mudanças pequenas, mas cumulativas em múltiplos fatores regulatórios dependentes de estrogênio, incluindo, interleucinas, TNF-alfa, e o sistema OPG/RANK/RANKL, responsável pelo processo de reabsorção e formação óssea (HADJI et al., 2019). Na deficiência estrogênica ocorrem alterações no metabolismo ósseo, de modo que a reabsorção excede a formação do osso, sendo um fator determinante para a osteoporose (GOLAN et al., 2014).

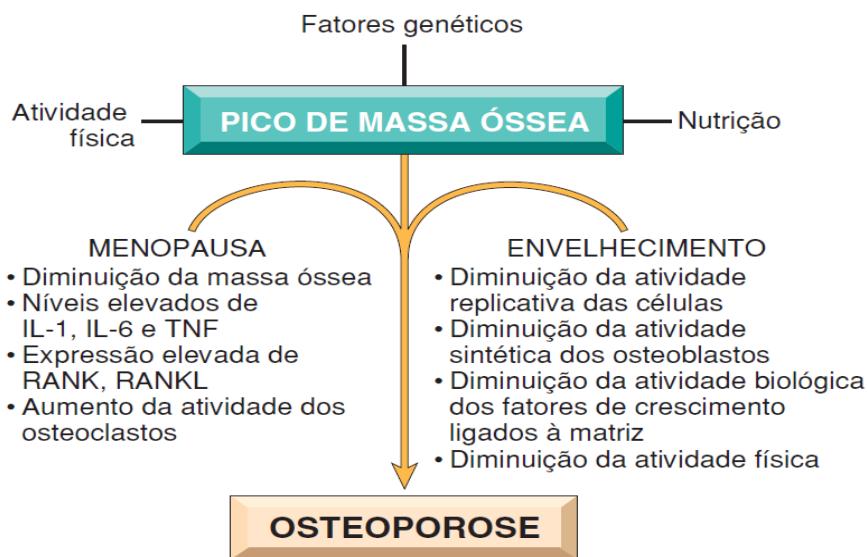


FIGURA 26–9 Patofisiologia da osteoporose pós-menopausa e senil (ver no texto).

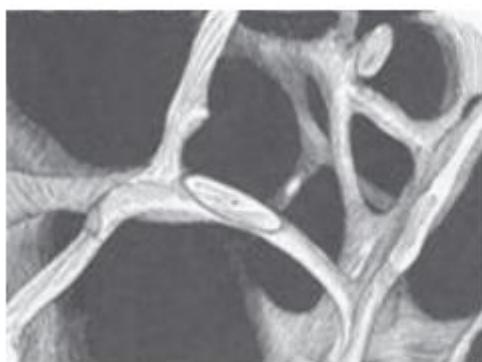
Figura 3: Demonstração da patologia da osteoporose pós menopausa e senil. Fonte: ROBBINS & COTRAN, Patologia

4.4. Fisiopatologia da osteoporose

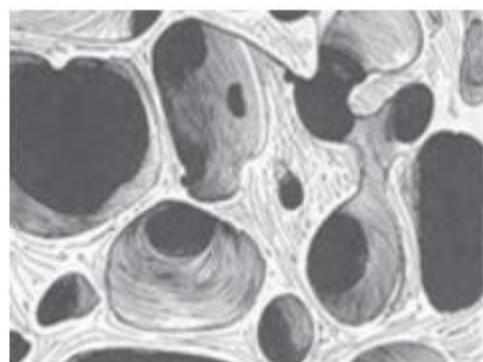
4.4.1. Osteoporose

A osteoporose é um distúrbio esquelético sistêmico caracterizado pela baixa massa óssea e por uma deterioração da microarquitetura óssea, promovendo o aumento da fragilidade óssea e a suscetibilidade à fratura (BARTL *et al.*, 2019).

É considerada uma doença silenciosa, devido a sua ampla presença em todo o país e o aumento contínuo de pacientes merece total atenção e adequada abordagem multidisciplinar, tanto na prevenção quanto no tratamento, sendo uma questão de saúde pública de relevância, principalmente para as mulheres pós-menopausa.



Osso com Osteoporose



Osso normal

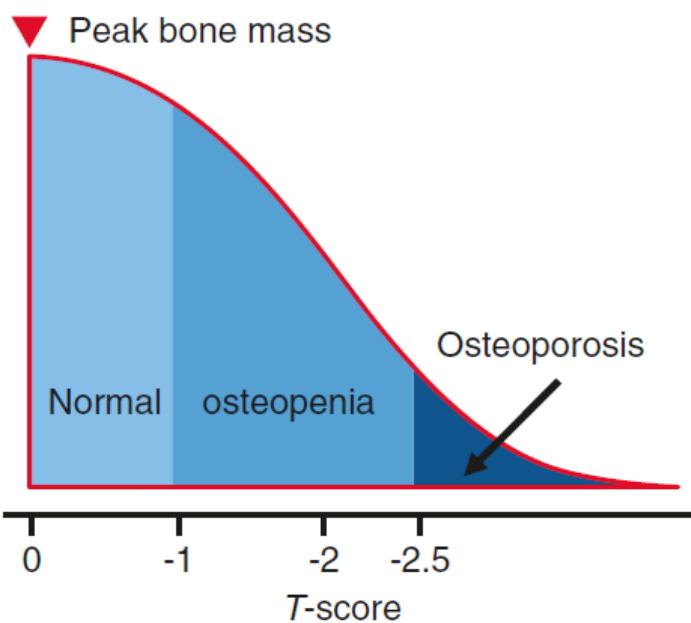
Figura 4: Comparativo entre a arquitetura óssea normal e afetada pela osteoporose.

Fonte: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

O pico da massa óssea é atingido por volta dos no início da vida adulta. A atividade física, resistência muscular, dieta e estado hormonal possuem contribuições importantes para a manutenção da saúde óssea.

No período da menopausa a perda de massa óssea pode ser de até 2% de osso cortical (osso compacto/rígido) e 9% do osso esponjoso. Após a menopausa, as mulheres podem perder cerca de 35% do osso cortical e 50% do seu osso trabecular (osso formado por tecido esponjoso), tornando o esqueleto vulnerável às fraturas (ROBBINS & COTRAN, 2016).

Na osteoporose pós-menopausa, o aumento da atividade dos osteoblastos afeta principalmente os ossos ou porções de ossos que possuem maior área de superfície, tais como compartimento esponjoso dos corpos vertebrais. As trabéculas ósseas se tornam perfuradas, finas e perdem interconexões, levando a microfraturas progressivas com eventual colapso vertebral (ROBBINS & COTRAN, 2016).



Mean based on BMD in healthy Caucasian women 20–40 years old

Figura 5: Concentração da massa óssea em mulheres, referente aos valores T-score. Fonte: SINAKI *et al.*, Non-pharmacological Management of Osteoporosis.



Figura 6: Demonstração da deterioração óssea. Fonte: IOF - Guia Compacto sobre prevenção e tratamento da osteoporose

A osteoporose é uma enfermidade assintomática e muitas vezes a dor é consequência de alguma fratura, que pode vir a ocorrer de modo espontâneo, principalmente no quadril, coluna e punho. É importante ressaltar que a fratura dos ossos devido à osteoporose não é apenas dolorosa, mas também afeta a qualidade de vida, reflete na perda da independência e agrava os riscos de mortalidade. De acordo com a *International Osteoporosis Foundation* (IOF), mundialmente, uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens são acometidos pela fratura de fragilidade devido à osteoporose.

O osso fica tão fraco que pode haver o achatamento da vértebra, tendo consequência um encurvamento da coluna e diminuição da altura (Figura 7)

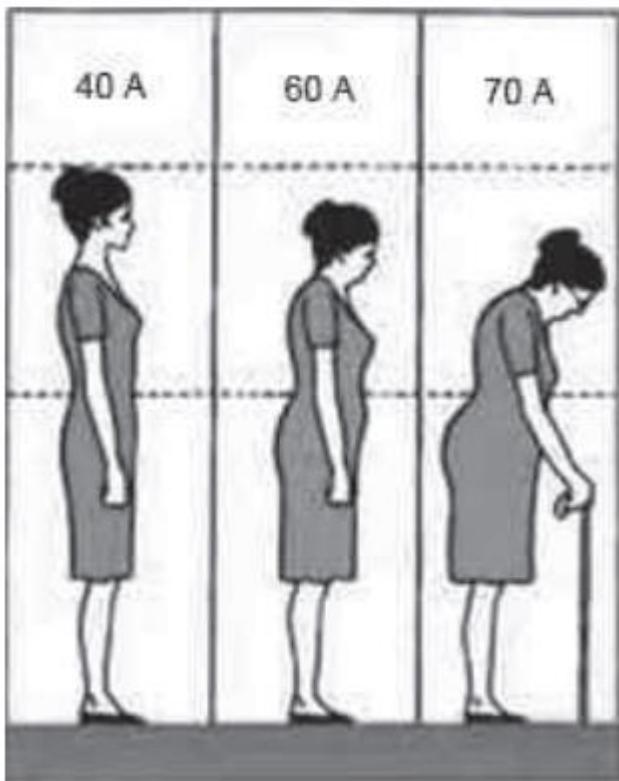


Figura 7 - Perda de altura e encurvamento devido a osteoporose. Fonte: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

As mulheres após a menopausa, necessitam de uma avaliação do risco de desenvolvimento da osteoporose, sendo necessário realizar triagens com a avaliação do histórico clínico, exames físicos e o uso de métodos de diagnósticos complementares.

4.4.2. Diagnóstico

Em razão da alta prevalência de causas secundárias de osteoporose (doença renal crônica, distúrbios da tireoide, artrite reumatoide por exemplo), sendo muitas delas subclínicas, recomenda-se exames laboratoriais mínimos que incluem hemograma completo, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, função tireoidiana, dosagem da 25 (OH) vitamina D sérica, calciúria de 24 horas (RADOMINSKI et al., 2017).

Adicionalmente é solicitado o exame de densitometria óssea, denominado DXA (Figura 8), que é capaz de identificar a osteoporose antes da ocorrência de uma fratura óssea ou a probabilidade de desenvolver a doença. É um exame seguro, rápido, indolor, não invasivo e de baixa radiação, tornando-se o melhor método de avaliação precoce da osteoporose, direcionando e indicando a terapia adequada para o paciente (Diagnosis – IOF, 2021).

O DXA é um exame baseado na absorciometria bifotônica (dois feixes) de raio-X, capaz de detectar porcentagens de perda óssea, utilizando um padrão estabelecido para medir a densidade óssea. O exame de raio-X tradicional não é capaz de identificar a DMO, pois utiliza apenas um feixe de radiação, com intuito de registrar uma imagem (exemplo identificar fraturas ósseas).

De acordo com a Portaria N° 1.327 de 1999, do Ministério da Saúde, determina-se que o exame de densitometria óssea é incluso no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo aplicável para os pacientes que atendem os critérios dos fatores de risco à osteoporose. Essa portaria descreve também o custo do procedimento, sendo de R\$ 54,00 (cinquenta e quatro reais). Vale ressaltar que o exame é oferecido gratuitamente ao paciente, quando realizado no SUS. Em clínicas médicas particulares o valor do exame de densitometria óssea pode variar de R\$ 100,00 a R\$ 300,00 de acordo com a particularidade do estabelecimento (Eigier Diagnóstico, 2021).



Figura 8: Representação de um exame de DXA. Fonte: SINAKI *et al.*, Non-pharmacological Management of Osteoporosis

O resultado do exame de DXA é então mensurado de acordo com o T-score (tabela 1). T-score é medido pela diferença (ou desvio padrão) dos resultados do paciente testada com a média população saudável. Caso os resultados do T-score sejam menores ou iguais a 2,5, conclui-se o diagnóstico de osteoporose (Diagnosis – IOF, 2021).

Para pacientes com alto risco de fraturas, baixa densidade mineral óssea, recomenda-se repetir o exame de densitometria óssea a cada um a dois anos, conforme decisão médica (RADOMINSKI et al., 2017).

Status	BMD (Bone Mineral Density)
Normal	T-score maior ou igual a -1,0 DP
Osteopenia	T-score entre -1,0 e -2,5 DP
Osteoporose	T-score menor ou igual a -2,5 DP
Osteoporose estabelecida	T-score menor ou igual a -2,5 DP na presença de pelo menos uma fratura por fragilidade

Tabela 1 – Relação do status ósseo e os valores do T-score. Fonte: IOF – Diagnóstico da Osteoporose.

A osteopenia significa que a densidade mineral óssea é menor que o normal, mas nem todas as pessoas diagnosticadas com osteopenia irão desenvolver osteoporose.

No Brasil, a ABRASSO (Associação brasileira de avaliação óssea e osteometabolismo) dispõe o link para realizar a avaliação online, sobre o risco de fratura, FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*). Segundo IOF, o médico pode iniciar a triagem utilizando a ferramenta de avaliação de risco de fratura. Esse sistema é capaz de desenvolver algoritmos que indicam a probabilidade em 10 anos de ocorrer uma fratura. Esse sistema foi desenvolvido com base em dados de países europeus, norte americanos e asiáticos.

Uma outra forma de determinar o avanço osteoporose, é pela ocorrência de fratura por fragilidade na coluna, quadril, punho, bacia, antebraço e parte inferior da perna do paciente, vinculado com alguns fatores de riscos. Visando garantir a saúde e a segurança do paciente, medidas de prevenção devem ser adotadas.

4.4.3. Prevenção e abordagem não farmacológicas

De acordo com a cartilha da IOF, 90% das fraturas de quadril ocorrem como resultado de quedas. Problemas visuais, perda de equilíbrio, disfunção neuromuscular, aumentam significativamente o risco de quedas e fraturas.

Uma das recomendações para evitar quedas e fraturas é prática de exercícios físicos, estes melhoram a qualidade de vida dos pacientes com o diagnóstico de osteoporose, em particular relacionada na função física e a dor. A prática dessas atividades aumenta a força muscular, flexibilidade e equilíbrio, dessa forma, exercícios envolvendo treinamentos de resistência apropriada para a idade, capacidade funcional e exercícios aeróbicos devem ser indicados para esses pacientes, com supervisão de profissional qualificado

A contribuição da prática de exercícios se dá pela forma biomecânica que os músculos exercem sobre os ossos é capaz de aumentar a densidade mineral óssea e a atividade física pode ajudar a prevenir as quedas que ocorrem devido a alteração de equilíbrio e diminuição de força muscular (Protocolo e Diretriz Terapêutica de Osteoporose – Ministério Saúde, Portaria 244, 2014).

Levando em consideração o risco de queda e fraturas dos pacientes com osteoporose, algumas medidas de controle ambiental devem ser adotadas como a remoção de obstáculos (tapetes, desníveis e degraus/escadas das residências) implementação de apoiadores no banheiro, ambientes com iluminação apropriada, principalmente para os pacientes idosos. A segurança do paciente deve ser exercida com a correção do déficit visual e a revisão do uso de medicamentos psicoativos, minimizando as chances de quedas (Protocolo e Diretriz Terapêutica de Osteoporose – Ministério Saúde, Portaria 244, 2014).

Visando a melhoria na qualidade de vida do paciente, além de ter uma alimentação saudável, o paciente deve cessar o consumo de bebida alcóolica, assim como o tabagismo.

Segundo as diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose na pós-menopausa, para mulheres com mais de 50 anos, recomenda-se uma ingestão média de cálcio em torno de 1.200 mg/dia. Esse valor deve ser atingido primordialmente por meio do consumo de alimentos ricos em cálcio, como leite e seus derivados.

A vitamina D influencia na absorção de cálcio nos ossos, melhorando desempenho e força muscular, resultando em maior equilíbrio, minimizando o risco de queda. A suplementação de vitamina D deve ser recomendada sempre que possível, após a determinação dos níveis séricos de 25(OH)vitamina D. (RADOMINSKI et al., 2017).

4.5. Tratamento farmacológico

Os tratamentos farmacológicos são indicados para os pacientes acometidos por uma fratura vertebral (clínica ou assintomática) ou fratura de quadril; densidade óssea no quadril, colo do fêmur ou na coluna lombar com T-score <2,5; baixa massa óssea associada com mais de três fatores de riscos.

4.5.1. Terapia de reposição hormonal (TRH)

A terapia de reposição hormonal, em geral, é indicada para o tratamento da osteoporose e para os sintomas do climatério, que comprometem a qualidade de vida, devido a deficiência de estrógeno no organismo.

TRH com estrógenos (17beta-estradiol) (Figura 9), têm uma ação anti-reabsortiva, que impede ou interrompe a perda óssea osteoclástica. Observa-se um aumento da densidade mineral óssea nos primeiros 12-18 meses de uso. Após esse período a DMO aumenta pouco a pouco, refletindo a formação e mineralização lenta do novo tecido ósseo e a reabsorção é suprimida (GOLAN et al., 2014).

O uso prolongado do TRH (5-10 anos) com o estrógeno, resulta na redução de fraturas de quadril e de vértebras em aproximadamente 50%. O grande efeito é

observado na coluna vertebral, com o tratamento de 2 anos, a densidade óssea aumentou em 10% e no fêmur, esse aumento é de 4%.

Apesar da TRH ser considerada um tratamento viável para a prevenção de osteoporose, nem todas as pacientes apresentam o aumento da massa óssea. Sendo assim a *National Osteoporosis Foundation* recomenda realizar testes frequentes de DMO, para monitorar a resposta do tratamento, caso contrário é necessário iniciar outro tipo de terapia (BARTL *et al.*, 2019).

O mecanismo de ação do estrógeno nos ossos e nos tecidos é a redução de reabsorção óssea ao suprimir a transcrição de genes que codificam RANKL e citocinas como IL-6, que induzem proliferação, diferenciação e ativação dos osteoclastos. O estrógeno também promove a apoptose de osteoclastos, enquanto inibe a apoptose de osteoblasto e osteócitos; promove a absorção gastrointestinal de cálcio, estimula a secreção de calcitonina (GOLAN *et al.*, 2014; BARTL *et al.*, 2019).

Os efeitos adversos da TRH do estrógeno, são o sangramento vaginal e hipersensibilidade das mamas, podem levar o paciente a interromper o tratamento. A TRH também aumenta o risco de trombo embolia venosa e a maior preocupação com a TRH consiste no aumento do risco a longo prazo de câncer de mama, e de acidente vascular encefálico que é estatisticamente significativo (GOLAN *et al.*, 2014), tornando o tratamento com dose individualizada e por um período adequado. Vale ressaltar que pacientes com alto risco de doenças trombóticas arteriais ou venosas; sangramento genital anormal, histórico familiar de câncer de mama ou doença hepática é contraindicado esse tipo de terapia hormonal.

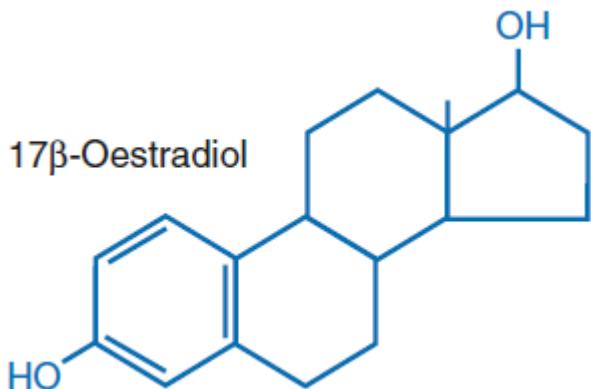


Figura 9 - Estrutura molecular de 17 β -estradiol. Fonte: BARTL *et al.*, *The Osteoporosis Manual*

4.5.2. Bisfosfonatos (BP)

Os bisfosfonatos são fármacos da classe de agentes antirreabsortivos amplamente utilizados para o tratamento de osteoporose pós-menopáusica. Os cinco representantes mais empregados no tratamento são: alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato (Tabela 2). Todos são análogos do pirofosfato, cuja ligação P-O-P é facilmente hidrolisável e substituída pela ligação P-C-P não hidrolisável. Esses cinco representantes são identificados como aminobisfosfonatos, apresentam um componente amino contendo nitrogênio, piridina ou imidazol na cadeia lateral, que aumenta acentuadamente a atividade anti-reabsortiva.

Com os átomos de oxigênio nos grupos fosfonatos se combinam com cátions divalentes, como cálcio (Figura 10), o mecanismo de ação dos BPs é baseado na inibição da reabsorção óssea por sua ligação seletiva e na adsorção na superfície mineral óssea. Depois que os BPs são internalizados por células de reabsorção óssea (osteoclastos), eles interferem nos processos bioquímicos dessas células, induzindo a apoptose (GOLAN *et al.*, 2014). Diminuindo a reabsorção óssea, aumentam a densidade mineral dos ossos e reduzem as taxas de fraturas por fragilidade.

Substance	Trade name	R1	R2	Relative potency
Etidronate	Didronel®	-OH	-CH ₃	1×
Clodronate	Ostac®	-CL	-CL	10×
Pamidronate	Aredia®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100×
Alendronate	Fosamax®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1000×
Risedronate	Actonel®	-OH	-CH ₂ - 	5000×
Ibandronate	Bondronat® Bon(v)iva®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ -CH ₃ <small>C₆H₁₁</small>	10,000×
Zoledronate	Zometa® Aclasta®	-OH	-CH ₂ -N 	20,000×

Tabela 2 – Exemplos de fármacos das classes dos bisfosfonatos. Fonte: BARTL et al., *The Osteoporosis Manual* – página 183.

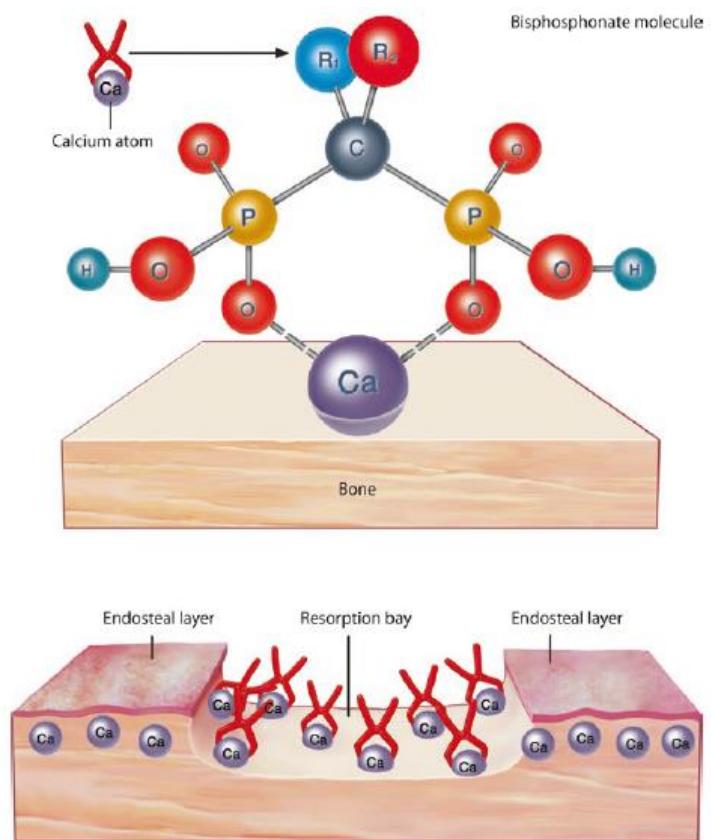


Figura 10: Mecanismo de ação dos bisfosfonatos no tecido ósseo. Fonte: BARTL et al., *The Osteoporosis Manual*

Em estudos clínicos bem controlados, alendronato, risedronato e ibandronato por via oral e ibandronato e zoledronato por via intravenosa suprimem a absorção óssea, interrompem a perda óssea e aumentam discretamente a DMO da coluna e quadril em mulheres pós-menoapusa (GOLAN *et al.*, 2014) e, todos foram aprovados para prevenção e tratamento da osteoporose nessa população.

Em mulheres pós menopausa, todos os quatros BP reduzem o risco de novas fraturas vertebrais, e três deles (à exceção de ibandronato na dose comercializada) reduzem fraturas não vertebrais e fraturas de quadril.

A classe dos BP representa a vasta maioria das prescrições para o tratamento da osteoporose, e são atualmente disponíveis na versão genérica. Isso posto, os BP são considerados fármacos de primeira linha de tratamento e dados de estudos clínicos randomizados indicam que o fármaco é seguro, podendo causar uma pequena hipocalcemia e dores musculares não frequentes (BLACK *et al.*, 2016).

A biodisponibilidade oral dos BP é baixa, cerca de 1% da dose ingerida, e é prejudicada quando administrada na presença de alimentos como cálcio, ferro, café, chá ou suco de laranja (KANIS *et al.*, 2019), por isso, recomenda-se ingerir o medicamento em jejum pela manhã, com consumo de 250mL de água, e não realizar decúbito por aproximadamente 30 minutos, a fim de evitar lesão do trato gastrointestinal superior. Os bisfosfonatos são rapidamente eliminados do plasma, cerca de 50% são depositados no osso e o restante é excretado na urina.

Recentemente foi discutido o evento adverso pelo uso de BP potentes, como a osteomielite necrosante do processo alveolar (osteonecrose da mandíbula) pós cirurgia oral ou condições periodontais prévias. A hipótese que melhor explica o desenvolvimento da osteonecrose mandibular (ONMB) seria uma alteração do turnover ósseo associada às características particulares dos ossos dos maxilares, como revestimento mucoso, risco frequente de infecção e potencial constante de trauma. Alguns autores discutem o aparecimento da ONMB e a infecção por *Actinomyces* e descrevem muitos casos que associam necrose óssea e osteomielite provocada pelo microrganismo (BROZOSKI *et al.*, 2012).

Pela relevância clínica das fraturas por fragilidade, torna-se importante a utilização de fármacos que as reduzam. Os BF associados a reduções nos riscos de fratura vertebrais, não vertebrais e de quadril, assim são considerados importantes estratégias para da osteoporose pós-menopausa, devido a sua eficácia e segurança.

4.5.3. Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM)

Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio constituem o grupo de compostos que se liga ao estrogênio e exerce efeitos teciduais seletivos sobre os órgãos-alvo do estrogênio. O objetivo do desenvolvimento dos SERM, consiste em reter os efeitos benéficos do estrogênio sobre um ou mais tecidos e eliminar os efeitos indesejáveis em outros tecidos.

Os fármacos aprovados no Brasil temos o tamoxifeno (primeira geração) e o raloxifeno (segunda geração), cada SERM possui propriedades farmacológicas específicas, que determinam um potencial clínico individual e não podem ser consideradas fármacos iguais.

O principal representante da classe aprovada para o tratamento da osteoporose pós-menopásica é o raloxifeno. Por ser um agonista estrogênico no tecido ósseo estimula a produção de esteoprotegerina, que inibe a ativação e a maturação dos osteoclastos. Seu uso também foi aprovado para a prevenção da osteoporose, dado que há o aumento da DMO vertebral e não vertebral e diminui substancialmente o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (GOLAN *et al.*, 2014).

De acordo com BARTL *et al.* (2019), estudos internacionais com raloxifeno mostraram que a dose de 60mg por dia, após 3 anos, aumentou a DMO em 23% no quadril e coluna, reduzindo também o risco de novas fraturas em 30-50%. Os novos casos clínicos de fratura são reduzidos em 68%, após tratamento de 1 ano com o raloxifeno. No entanto a utilização de raloxifeno está associada a ocorrência de fogachos e risco aumentado para tromboembolismos venosos.

Assim sendo, a sua principal indicação são pacientes com idade inferior a 65 anos, que possuem menor risco para fraturas não vertebrais e que tenham risco pessoal ou familiar para o câncer de mama (Manual Brasileiro Osteoporose, 2021).

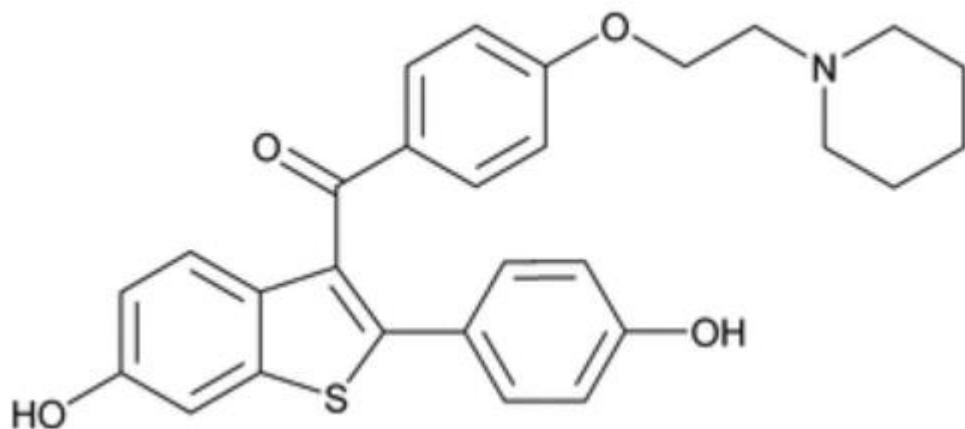


Figura 11 – Estrutura molecular do Raloxifeno. Fonte: Farmacopeia Americana, 2021.

4.5.4. Calcitonina

A calcitonina é um hormônio com propriedade hipocalcêmicas e hipofosfatêmicas que se liga ao um receptor acoplado à proteína G nos osteoclastos e o ativa, com consequente diminuição da atividade reabsortiva das células. Como resultado dessa ação a calcitonina exógena pode ser utilizada no tratamento das afecções caracterizadas por atividade osteoclástica elevada, como certas formas de hipercalcemia.

A calcitonina sintética é obtida por uma sequência de aminoácidos nativo do salmão. É administrada 1 vez por dia, na forma spray nasal para a osteoporose pós menopausa, retardando a perda óssea vertebral de modo não condizente em mulheres com pelo menos 5 anos pós menopausa, ou seja, com perda rápida de osso. Em mulheres com maior idade de osteoporose pós menopausa, a calcitonina diminui inconsistentemente as fraturas vertebrais, reduz as fraturas não vertebrais e apresenta propriedades analgésicas inconsistentes.

Dada a sua baixa eficácia, a calcitonina de salmão intranasal não representa uma boa opção terapêutica. Pode ser útil em mulheres com pelo menos 5 anos de pós-menopausa que não conseguem ou não querem realizar tratamentos mais efetivos descritos anteriormente (GOLAN *et al.*, 2014).

4.5.5. Anticorpos monoclonais

4.5.5.1. Denosumabe

É um anticorpo monoclonal sintético, totalmente humanizado, com grande afinidade e especificidade ao RANKL, o qual diminui a quantidade de osteoclasto e a reabsorção óssea, aumenta a densidade óssea e aumenta a densidade e a resistência dos ossos corticais e trabeculares nos seres humanos e em modelos de animais de osteoporose. O fármaco mimetiza OPG, inibidor natural do RANKL, impedindo a formação, função e sobrevida dos osteoclastos de alcançarem a matriz óssea (Manual Brasileiro de Osteoporose, 2021).

O denosumabe suprime a reabsorção óssea, interrompe a perda óssea e aumenta ligeiramente a DMO de coluna e quadril. Esses resultados foram observados em múltiplas populações de pacientes, incluindo mulheres com osteoporose da pós menopausa, isso posto, o medicamento foi aprovado para a redução de fraturas vertebrais, não vertebrais pela FDA, com administração subcutânea a cada 6 meses.

De acordo com o artigo de DIAB (2013), a exposição das mulheres pós menopausa, a cada 6 meses de denosumabe por um período de 5 anos, provocou um aumento progressivo da densidade óssea e da sua sustentação, mas não se observou progressão na renovação óssea, com baixas taxas de fraturas.

Em uma outra triagem, acompanhada por 3 anos, revelou que o tratamento de denosumabe reduz o risco de fraturas de quadril para as mulheres pós menopausa, que possuem mais de 75 anos, alto risco de fratura e T-score menor ou igual a 2,5.

Portanto as suas indicações são para o tratamento da osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa, aumentando a DMO e reduzindo a incidência

de fraturas de quadril, de fraturas vertebrais e não vertebrais, para os pacientes que não tenham se adaptado ou tenha contraindicação aos fármacos da classe dos bisfosfonatos. Denosumabe tem a administração através de injeções subcutâneas semestralmente.

A desvantagem da descontinuação do tratamento com o denosumabe é devido a perda dos ganhos obtidos durante a terapia, ou seja, o efeito terapêutico é reversível mediante a interrupção. Isso porque o fármaco não é incorporado na matriz óssea e, a remodelação óssea não é suprimida após a descontinuação do tratamento, podendo ocasionar reversão dos benefícios obtidos (Manual Brasileiro de Osteoporose, 2021).

4.5.5.2. Romosozumabe

É um fármaco recentemente aprovado pelo FDA em 2019 e pela ANVISA 2021. É um outro exemplo de anticorpo monoclonal que se liga e inibe a esclerostina, romozumabe é um potente agente anabólico que promove intenso ganho de massa óssea e reduz显著mente o risco de novas fraturas.

Em um estudo de fase 2 envolvendo mulheres na pós-menopausa com baixa densidade óssea, o tratamento com romosozumabe por 1 ano (na dose de 210 mg, administrado por via subcutânea mensalmente), aumentou significativamente a densidade mineral óssea (COSMAN et al., 2016). O novo medicamento é indicado para o tratamento de osteoporose em mulheres pós-menopausa com alto risco de fratura ou pacientes que não alcançaram sucesso com as outras terapias disponíveis (AMAGEN, 2021).

A potência pro-formadora do romosozumabe é evidenciada também pelas variações observadas nos marcadores bioquímicos da remodelação óssea, confirmado um maior incremento de massa óssea e a maior rapidez da ação anti-fratura desse grupo de medicações quando comparado ao antirreabsortivos.

Em conformidade com os estudos apontados no Manual Brasileiro de Osteoporose, 96% dos pacientes tiveram incrementação de densidade mineral óssea na coluna lombar e 78% no fêmur, no período de um ano de tratamento. Observa-se o benefício clínico do tratamento, em especial quando seguido do

denosumabe, tornando-se uma terapêutica de grande valor para os pacientes com o risco eminente de fraturas (Manual Brasileiro de Osteoporose, 2021).

4.5.6. Agentes anabólicos

Os agentes anabólicos são fármacos que aumentam a massa óssea (DMO) e a resistência do osso, e não apenas impedem a sua perda como são antirreabsortivos retardam a taxa de perda óssea. Seus efeitos ocorrem, por meio da sua ação em receptores específicos encontrados na membrana dos osteoblastos. Para pacientes que já perderam grande quantidade de massa óssea, ou já sofreram uma ou mais fraturas por fragilidade osteoporótica, os agentes antirreabsortivos são constituem a terapia ideal.

A teriparatida (um hormônio regulador da homeostase do cálcio) é um exemplo da classe dos agentes anabólicos e foi aprovada pelo FDA em 2002, para mulheres com osteoporose pós menopausa, administrado com injeções subcutâneas diariamente (DIAB et al., 2013).

A segurança e a eficácia da teriparatida foram avaliadas em ensaios clínicos randomizados e em estudos observacionais. O fármaco é bem tolerado, reduz o risco de fraturas vertebrais, bem como a remodelação óssea (Manual Brasileiro de Osteoporose, 2021). De acordo com BARTL (2019), há estudos que a idade não influencia na eficácia ou na segurança do tratamento com teriparatida.

A sua absorção é rápida e tem a biodisponibilidade de aproximadamente 95%, tendo a concentração sérica máxima alcançada 30 minutos após a administração subcutânea.

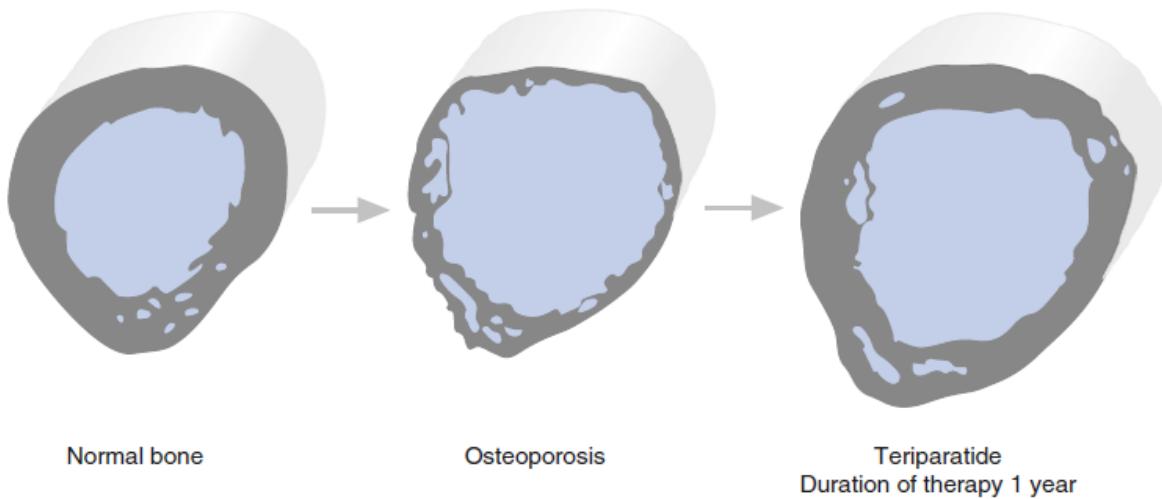


Figura 12: Recuperação óssea durante o tratamento da teriparatida. Fonte: BARTL, et al., 2019)

As alterações iniciais nos parâmetros de formação óssea, em detrimento dos de reabsorção óssea, refletem o ganho da DMO e incremento da microarquiterura óssea, promovendo um aumento no número e na espessura das trabéculas ósseas.

Esse tratamento é uma opção para as pacientes que não toleram ou não obtiveram sucesso com a terapia de bisfosfonatos, pacientes que possuem múltiplas fraturas vertebrais T score menor que 3,0 na região da coluna (Manual Brasileiro de Osteoporose, 2021). Alguns dos efeitos adversos desse fármaco são hipotensão ortostática, cãibras nas pernas e reação no local de injeção. Contudo o maior impedimento do uso desse fármaco é o alto preço, sendo 10 vezes mais caro que o tratamento com bisfosfonatos (BARTAL et al., 2019).

O uso de teriparatida deve ser evitado em pacientes com risco aumentando de osteossarcoma, que inclui aqueles com doença de *Paget*, displasias ósseas, elevações inexplicáveis de fosfatase alcalina, histórico familiar radioterápico e adultos jovens com epífises abertas.

A efetividade dos tratamentos da osteoporose é avaliada pela capacidade de prevenir fraturas ou reduzir o número de novas fraturas. A descontinuação da teriparatida leva à perda de massa óssea, sendo assim é preconizado que, após o término do tratamento, seja abordado uma terapia sequencial com antirreabsortivos,

visando preservar o ganho de DMO e fornecer incrementos adicionais à densidade mineral óssea como seguimento do tratamento (Manual Brasileiro de Osteoporose, 2021).

4.6. Fratura por fragilidade

Infelizmente os agentes farmacológicos não são eficazes em todos os pacientes que aderem adequadamente ao regime de tratamento. Um tratamento eficaz diminui o risco de fratura, mas não o elimina totalmente. Dessa forma, uma fratura durante a terapia não é necessariamente uma falha no tratamento, mas é um preditor para revisão da terapia farmacológica abordada, analisando os fatores de risco, gravidade da osteoporose. (Manual brasileiro de Osteoporose)

A osteoporose pós-menopásica é uma das principais causas de fraturas na população acima de 50 anos. As fraturas mais relacionadas à osteoporose são as de rádio distal, coluna vertebral e de fêmur proximal, essas fraturas ocasionam dor, incapacidade física, deformidades e redução da qualidade de vida. Nesse contexto, as fraturas por fragilidade causam grandes impactos para os indivíduos que as sofrem e para seus familiares e cuidadores (Cartilha *International Osteoporosis Foundation*); 33% dos pacientes com fratura de quadril são totalmente dependentes de cuidados domiciliares no ano subsequente a fratura; 20-24% dos pacientes morrem no ano seguinte à fratura.

A prevalência de fraturas osteoporóticas possui um aumento de 7% em mulheres de 50 a 59 anos para 28% para mulheres com idade superior a 80 anos. Há uma sequência temporal nas fraturas osteoporóticas, o primeiro sinal sendo fraturas na extremidade inferior do rádio a partir dos 50 anos, seguidas de fraturas vertebrais aos 60-75 anos e fraturas no quadril a partir do final dos anos 70 (TELLA *et al.*, 2014)

Estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões em 1980, para 15 milhões em 2000. De acordo com o Manual Brasileiro de Osteoporose, elaborado em parceria com a Febrasgo, 30% das mulheres e 13% dos homens, da população branca brasileira a partir dos 50 anos poderão sofrer de algum tipo de fratura decorrente da

osteoporose ao longo da vida. Contudo, deve-se levar em consideração a miscigenação da população brasileira, tendo em vista a menor incidência de fraturas nos indivíduos da raça negra.

A prevalência de fraturas ao longo da vida, no Brasil, é de 37,5% em homens e de 21% em mulheres. Supõe-se que o número de fraturas de quadril será mais do que o dobro, passando de aproximadamente 81 mil casos em 2015 para 198 mil casos em 2040. A revista *Latin American Vertebral Osteoporosis Study* (LAVOS), relatou 11% de taxa de fratura vertebral em cinco países, sendo eles Brasil, Argentina, Colômbia, México e Porto Rico (MARINHO, B. G. M. et al, 2014)

Pesquisa conduzida no Rio de Janeiro, em hospitais públicos, revelou que a mortalidade de 23,6% nos 3 meses subsequentes à fratura de fêmur. Outra pesquisa realizada no Recife relata a prevalência de fraturas vertebrais sintomáticas ou não em 20% das mulheres com idade entre 50-59 anos e se evoluiu para 81,8%, entre 80 e 89 anos. (anexo - ministério da saúde - portaria 451 - 9 de julho 2014).

4.7. Gastos com internações decorrentes a fratura por fragilidade.

O risco para a segunda fratura é duas vezes maior após a primeira fratura, quando comparando com os indivíduos que nunca sofreram uma fratura. As fraturas de quadril elevam as taxas de mortalidade e morbidade, além do seu alto custo de tratamento.

No Brasil e em muitos países da América Latina, a disponibilidade de dados sobre o ônus causados pela osteoporose é limitada. Portanto, muitas das informações obtidas é baseado em estimativas, assim a IOF estima que para o ano de 2050 haverá mais de 656 mil fraturas e com um custo de estimado de 13 bilhões de dólares em toda a América Latina.

De acordo com o Manual Brasileiro de Osteoporose, publicado em 2019, estimou-se que o custo anual com da osteoporose é de R\$1,2 bilhão, considerando que mais de R\$ 733 milhões são os custos com a perda de produtividade do paciente acometido pela doença, R\$ 234 milhões estão relacionados aos custos hospitalares, R\$ 162,6 milhões com custos cirúrgicos e R\$ 31,9 milhões com o tratamento medicamentoso para a osteoporose.

Estima-se que 97% das fraturas de quadril sejam tratadas cirurgicamente, e o tratamento completo de uma fratura de quadril seja de US\$ 3.987 por paciente.

Dados da IOF, demonstram que o número de fraturas por fragilidade é de aproximadamente 4,3 milhões de incidentes em todo o continente e os custos de saúde são de 56 bilhões de euros, por consequência esses países estão buscando priorizar a prevenção da osteoporose, através de sistemas que auxiliem a medir a qualidade dos serviços prestados para os pacientes, incluindo acesso a avaliação de risco e medicamentos

5. CONCLUSÃO

Com a população de *baby boomers* atingindo a idade da menopausa nos próximos anos, os cuidados com a saúde deve ser reforçando, principalmente para as mulheres pós-menopausa que possuem o risco de desenvolver a osteoporose e sofrer uma fratura por fragilidade, devido a redução dos níveis de estrógeno, que confere a proteção da saúde óssea.

Por se tratar de uma doença silenciosa, a osteoporose é o precursor para a ocorrência de fraturas por fragilidade, que gera altos custos e sobrecarga para os sistemas de saúde. O risco de sofrer uma fratura por fragilidade aumenta com a idade devido à diminuição da densidade mineral óssea, assim como o risco de quedas. O tratamento farmacológico deve ser abordado dependendo do grau de perda óssea, bem como a saúde e a idade do paciente.

A prevenção e a adesão ao tratamento da osteoporose, reduzem o risco de fratura por fragilidade e previne a mortalidade desses pacientes, além de desempenhar um papel na redução da utilização de recursos da saúde e seus custos associados.

6. BIBLIOGRAFIA

AIRES, M. M et al, **Fisiologia** – Quarta edição, Editora Guanabara Koogan, 2012

AMAGEN; ANVISA aprova primeiro medicamento com efeito duplo para combater a osteoporose e o alto risco de fratura. 14 jan. 2021. Disponível em:

<https://www.amgen.com.br/pt-br/media/news-releases/2021/01/anvisa-aprova-primeiro-medicamento-com-efeito-duplo/> . Acesso em 22 out. 2021

BACON, J. L. The Menopausal Transition. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 44, n. 2, p. 285–296, 1 jun. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854517300359?via%3Dihub>. Acesso em 06 set. 2021

BARTL, R. et al., **The Osteoporosis Manual: prevention diagnosis and management**, Springer, 2019

BLACK, D. M.; ROSEN, C. J. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 3, p. 254–62, 21 jan. 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp1513724> Acesso em 15 out 2021

BROZOSKI, M.A. et al. **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos**. Revista Brasileira de Reumatologia, abril, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/r5V35PrxMJ7xk9PJyJn3JC/?lang=pt> Acesso em 22 out. 2021.

DIAB, D. L.; WATTS, N. B. **Postmenopausal osteoporosis. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, dez. 2013. Disponível em: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Abstract/2013/12000/Postmenopausal_osteoporosis.2.aspx Acesso em 15 out. 2021

Eigier Dioagnóstico – **Saiba quanto custa fazer o exame de densitometria óssea e quando é preciso fazer** – 2021 Disponível em: <https://eigierdiagnosticos.com.br/blog/quanto-custa-exame-densitometria-ossea/> - acesso 22 out. 2021

COSMAN. et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. **The New England journal of medicine**, v. 375, n. 16, p. 1532–1543, 20 out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27641143/> acesso em 11 set. 2021.

FERNÁNDEZ, M.; COSTA, E. MENOPAUSE: PREDICTORS OF QUALITY OF LIFE. **Psicología, Saúde & Doença**, v. 22, n. 01, p. 284–301, 31 mar. 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/351385556_Menopause_predictors_of_quality_of_life Acesso 06 set 2021

FREEDMAN, R. R. Menopausal hot flashes: Mechanisms, endocrinology, treatment. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 142,

p. 115–120, 1 jul. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012626/>
Acesso em 07 set 2021

GUYTON & HALL – **Medical Physiology** – 12 Edition, Editora Elsevier Saunders.
2011

GOLAN, D. E. et al., **Princípios de Farmacologia** – 3 Edição, Editora Guanabara Koogan, 2014

HADJI, P.; COLLI, E.; REGIDOR, P. A. Bone health in estrogen-free contraception. **Osteoporosis International** 2019 **30:12**, v. 30, n. 12, p. 2391–2400, 24 ago. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00198-019-05103-6> Acesso em: 11 set 2021

INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION – 2021. Disponível em: <https://www.osteoporosis.foundation/> Acesso em 30 out. 2021

KANIS, J. A. et al. **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women**. Osteoporosis International, v. 30, n. 1, p. 3–44, 18 Jan. 2019. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324412/> Acesso em 06 set 2021

MANUAL BRASILEIRO DE OSTEOPOROSE – Orientações práticas para profissionais de saúde. Editora Clannad, 2021

MARINHO, B. C. G, et al. **O fardo da osteoporose no Brasil**, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, jul. 2014. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abem/a/pxQ8h8sBSkDN5dDF8wZWzcp/?lang=en> Acesso em 30 out 21

PEACOCK, K.; KETVERTIS, K. M. **Menopause**. Stat Pearls, 29 jun. 2021. Disponível em: - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/> Acesso em 06 set. 2021

Portaria Ministério Saúde, Densidade Mineral Óssea. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1999/prt1327_11_11_1999.html
Acesso 22 out. 2021

RADOMINSKI, S. C. et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 452–466, 2017. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbr/a/p8S8hk4qKxTC6gf45R48zwq/?format=pdf&lang=pt>
Acesso em 11 set 2021

ROBBINS & COTRAN – **Patologia, bases patológicas das doenças**, 8 Edição
Editora Elsevier, 2016

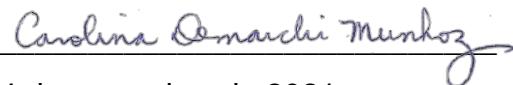
SINAKI, M. et al. **Non-Pharmalogical Management of Osteoporosis** – Editora Springer, 2017

SELBAC, M. T. et al. **Mudanças comportamentais e fisiológicas determinadas pelo ciclo biológico feminino-climatério à menopausa Behavioral and physiological changes determined by the female biological cycle-Climacteric to menopause**, 2018. Disponível em:
http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-03942018000100016 Acesso em 15 out 2021

TELLA, S. H.; GALLAGHER, J. C. **Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis** - Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Elsevier Ltd, 2014. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176761/> Acesso em 15 out 2021



4 de novembro de 2021



4 de novembro de 2021