

Maria Odette Ribeiro Leite

RESUMO

A osteoporose pós menopausa é a forma mais freqüente de osteoporose. Como a evolução da osteoporose é silenciosa, é importante a sua prevenção. A reposição hormonal é a indicação mais fisiológica para prevenção e tratamento. Comentamos as várias opções terapêuticas do tratamento da osteoporose pós menopausa em pacientes em que há contra-indicação ou recusa para TRH, não há resposta do metabolismo ósseo ao TRH ou quadro de osteoporose instalada. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43/6: 442-445)

Unitermos: Osteoporose pós-menopausa; Alendronato; Calcitonina; Estrógeno

ABSTRACT

Postmenopausal osteoporosis is the most frequent type of osteoporosis. As its course is usually symptomless it is quite important the prevention of its complications. HRT is the most important prevention measurement. In this paper other forms of therapeutics are discussed when HRT can not be utilized, or there is no adherence of the patient or lack of bone response to this treatment. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43/6: 442-445)

Keywords: Postmenopausal osteoporosis; Alendronate; Calcitonin; Estrogen

Serviço de Endocrinologia, Unidade de Doenças Ósteo Metabólicas e Laboratório de Investigação Médica - 25 (LIM /25) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP

A PRIMEIRA OPÇÃO TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO da osteoporose pós-menopausa é a reposição hormonal associada a medidas gerais, como adequada ingestão de cálcio (1000 – 1500 mg de cálcio/dia) e atividade física.

No entanto, há situações clínicas em que necessitamos empregar outros recursos terapêuticos:

1. quando há contra indicação de TRH ou a paciente se recusa a fazer TRH;

2. quando não há resposta do metabolismo ósseo ao TRH avaliada através de densitometria óssea e avaliação dos marcadores de remodelação óssea, após um ano do seu emprego;

3. quando o quadro clínico é de osteoporose estabelecida.

Na situação 1, o emprego de outros recursos terapêuticos está indicado quando o exame densitométrico mostrar, a nível de coluna ou colo, valores DP inferiores a -2,5 D, quando houver fatores de risco ou quando a análise dos marcadores bioquímicos evidenciarem aumento de reabsorção que implicariam em perda óssea mais rápida.

Nas situações 2 e 3, a terapêutica escolhida pode ser associada a TRH, visando os efeitos estrogênicos sobre outros parâmetros, como o cardiológico, psíquico, lipídico.

Como a osteoporose pós-menopausa se caracteriza por alta remodelação, a terapêutica de escolha, nessas situações, seria o emprego de drogas que agem diminuindo a reabsorção óssea:

- modulador do receptor do estrógeno
- bisfosfonato
- calcitonina
- ipriflavona

MODULADORES DE RECEPTOR DE ESTRÓGENO

São compostos que produzem agonismo estrogênico em um ou mais tecidos alvos desejados, como osso e antagonismo estrogênico nos tecidos reprodutores como mama e útero. Os moduladores de primeira geração como tamoxifeno são agonistas à nível de osso, antagonistas à nível de mama, mas exercem efeito agonista em útero. Os moduladores de receptor de estrógeno de segunda geração como raloxifeno, não têm efeito agonista nos tecidos reprodutivos. Há vários trabalhos de uso clínico de raloxifeno 60 mg em osteoporose pós menopausa (1,2). Há um estudo do efeito de raloxifeno sobre a incidência de fraturas, mostrando redução de fraturas vertebrais em radiografia em 50% no período de 24 meses; o estudo continua para avaliação de 36 meses (3).

BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são análogos aos pirofosfatos e exercem sua ação anti-reabsortiva, não só na diferenciação e na replicação de pré-osteoclastos, como na requisição e na atividade de OC, mas provocam também a apoptose dos mesmos, diminuindo o seu tempo de ação. Os bisfosfonatos, portanto, agem não só na atividade como no número dos OC. Os primeiros bisfosfonatos empregados - etidronatos - tinham a desvantagem de que a dose anti-reabsortiva era muito próxima da dose que alterava a mineralização e não podiam ser usados, de modo contínuo, porque poderiam provocar osteomalácia. Os bisfosfonatos de 3ª geração, como alendronato e pamidronato, além do seu efeito anti-reabsortivo mais potente que os primeiros, podem ser usados de forma contínua, pois a dose anti-reabsortiva é muito inferior, o que provoca alterações de mineralização. Os bisfosfonatos são pouco absorvidos pelo intestino e daí a necessidade de usá-los em jejum, acompanhados apenas de água, e de fazer um intervalo de 40 a 60 minutos entre sua ingestão e a primeira refeição. Após a absorção, depositam-se rapidamente nos ossos ou são eliminados pela urina.

O alendronato é administrado na dose de 10 mg por dia. Deve-se associar administração de 500mg de cálcio elementar, diariamente, preferencialmente ao jantar. O trabalho de Liberman (4), empregando alendronato em mulheres pós-menopausa, durante um período de três anos, mostrou aumento da densidade

mineral óssea de 8,8% na coluna lombar e de 5,9% no colo do fêmur, e impediu a perda na densidade dos ossos do antebraço. Os marcadores bioquímicos de reabsorção óssea atingiram sua redução máxima em dois meses, e os de formação óssea, em seis meses.

A avaliação da resposta terapêutica é feita pela porcentagem da queda dos marcadores de reabsorção óssea, após três meses, e a intensidade dessa alteração pode constituir um fator de previsão da densidade mineral óssea em dois anos (5).

Em relação à incidência de fraturas, o trabalho de Liberman (4) mostrou redução de 48% na proporção de mulheres com novas fraturas.

O emprego do alendronato, em doses de 5mg/dia, em mulheres pós-menopausa, revelou aumento da densidade óssea em coluna e fêmur pouco inferior à medicação TRH (estrógeno + progesterona) (6).

Os efeitos adversos do alendronato são gastrointestinais, tendo sido descrito esofagite erosiva, que geralmente aparece cerca de um mês após o início do tratamento. Para diminuir o risco de esofagite, a paciente não deve se deitar após ingestão do medicamento. Problemas do sistema gastrointestinal superior (acalásia, estreitamento esofágico) são contra-indicações absolutas ao seu uso, e doença de refluxo gastroesofágico constitui contra-indicação relativa.

Como toda terapêutica para osteoporose, deve ser empregada no mínimo por três anos. A interrupção do tratamento tem mostrado que níveis dos marcadores de reabsorção voltam aos valores iniciais, após seis a nove meses.

Pamidronato não tem sido empregado sistematicamente para o tratamento de osteoporose, embora tenha sido demonstrado o seu efeito benéfico sobre massa óssea. O modo de administração é parenteral (7).

CALCITONINA

É um hormônio peptídeo, de 32 aminoácidos, secretado pelas células parafoliculares "C" da tireóide. O mecanismo de ação da calcitonina é a redução da atividade do osteoclasto, portanto, não altera o seu número. A sua ação se faz através de um receptor específico no osteoclasto.

Várias espécies de calcitonina foram utilizadas na clínica (porcina, humana, de enguia, de salmão) e verificou-se que a calcitonina de salmão apresenta potencial terapêutico mais elevado do que as demais.

A via de administração pode ser parenteral ou por *spray* nasal. A bioatividade da calcitonina de salmão, utilizada por *spray* nasal é de 40% quando comparada à administração parenteral.

Os efeitos adversos são geralmente leves: náusea, vômito, diarreia, *flash* da face e mãos, reação inflamatória no local da injeção e, mais raramente, poliúria. A intensidade desses efeitos é dose dependente e a administração por *spray* nasal é muito melhor tolerada do que a parenteral (8).

Um efeito interessante da calcitonina é sua ação analgésica, que a coloca como boa opção no tratamento do quadro doloroso agudo de fratura vertebral osteoporótica (9).

A resposta de massa óssea à calcitonina tem sido heterogênea. Há trabalhos que relatam uso intermitente e outros, uso contínuo de calcitonina. A eficiência da calcitonina pode ser dependente do grau de remodelação óssea, pois há trabalhos que mostraram resposta melhor na densidade óssea, em pacientes com alta remodelação. Outro fator que contribui para essa heterogeneidade de resposta é o emprego concomitante de suplemento de cálcio, que é recomendado, pois trabalho recente mostrou que o cálcio potencializa o efeito da calcitonina na massa óssea (10).

Tem sido observado que no tratamento prolongado com calcitonina há uma diminuição gradual da resposta do esqueleto, o que acontece mesmo com a calcitonina humana. A explicação mais provável é que essa diminuição de resposta é devida a *down regulation* do receptor, e não ao desenvolvimento de anticorpos anti-calcitonina (11).

Trabalhos mais recentes têm demonstrado que a dose adequada para prevenção da perda óssea pós-menopausa ou em pacientes ooforectomizadas é de 200 unidades/dia sob forma de *spray* nasal (12).

Em relação ao efeito da terapêutica com calcitonina sobre a incidência de fraturas, há poucos dados. Uma meta-análise foi publicada sobre a eficácia da calcitonina e do etidronato no tratamento da osteoporose. Foram analisados 18 trabalhos clínicos sobre o emprego da calcitonina num período de quatro meses a cinco anos e os resultados obtidos foram: 1) alteração do BMD de coluna 1,97%; 2) alteração do BMD de fêmur proximal 0,32%; 3) redução média de fratura de vértebra 70% (13). Um estudo multicêntrico, com duração de três anos, mostrou que a redução da incidência de fraturas era dose dependente e que a redução do risco relativo de novas fraturas foi significante somente no grupo que usou 200 UI/dia por *spray* nasal (14).

Temos empregado os seguintes esquemas terapêuticos, associados à suplementação com cálcio:

1. Calcitonina de salmão 200 U/dia por *spray* nasal em períodos alternados de 15 dias, associado a 1 g de cálcio por dia;

2. Calcitonina de salmão 200 U/dia por *spray* nasal de segunda à sexta-feira, associado a 1g de cálcio por dia.

Esses esquemas, como toda terapêutica para osteoporose, devem ser mantidos durante pelo menos três anos, desde que a densitometria avaliada anualmente não apresente diminuição significativa.

IPRIFLAVONA

É um derivado sintético de isoflavona, que é uma substância natural com estrutura semelhante ao esteróide, de fraca atividade estrogênica. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a ipriflavona inibe a reabsorção óssea mediada por osteoclasto e estimula a formação em alguns sistemas celulares. O seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido. Estudos em animais demonstraram que a ipriflavona não tem efeito trófico sobre o útero (15,16).

Estudos multicêntricos realizados durante 2 anos mostraram que a ipriflavona impede a perda óssea tanto axial como periférica em pacientes pós menopausa. A dose empregada foi de 200mg três vezes ao dia e houve suplementação de 1 g/dia (17).

A eficácia do tratamento com ipriflavona na incidência de fraturas está sendo verificado em um estudo europeu multicêntrico (18).

REFERÊNCIAS

1. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration, and uterine endometrium in postmenopausal women. **N Engl J Med** 1997;337:1641-7.
2. Lukkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. **J Bone Miner Res** 1998;13:1747-54.
3. Ettlinger B, Cummings S, Genant H, Gluer C, Lips R, et al. Raloxifene reduz risco de novas fraturas vertebrais: análise intermediária de 24 meses. **Osteoporosis Int** 1998;8:S34.
4. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne H, Quan H, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. **N Engl J Med** 1995;333:1437-43.
5. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;84:2363-8.
6. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. **N Engl J Med** 1998;338:485-92.
7. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. **N Engl J Med**

- 1998;339:947-52.
8. Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a controlled double-blind clinical study. **Calcif Tissue Int** 1986;38:3-8.
 9. Lyrer GP, Tsakalakos N, Magiasis B. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporosis vertebral fractures: a double blind placebo-controlled clinical study. **Calcif Tissue Int** 1991;49:369-72.
 10. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. **Am J Clin Nutr** 1998;67:207-12.
 11. Gruer A, Reiner HH, Lughall S. Formation of neutralizing antibodies after treatment with human calcitonin. **Am J Med** 1993;95:439-42.
 12. Overgaard K, Kansen MA, Jensen SB, Christensen C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. **BMJ** 1992;305:556-61.
 13. Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. **Osteoporosis Int** 1997;7:165-74.
 14. Stock JL, Avioli LV, Bayling DJ. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three-year interim results of the PROFF study. **J Bone Miner Res** 1997;12:S149.
 15. Cecchini MG, Fleisch H, Muhlbauer RC. Ipriflavone inhibits bone resorption in intact and ovariectomized rats. **Calcif Tissue Int** 1997;61:S9-S11.
 16. Civitelli R. *In vitro* and *in vivo* effects of ipriflavone on bone formation and bone biomechanics. **Calcif Tissue Int** 1997;61:S12-S4.
 17. Gennari C, Adami S, Agnusdei D, Bufalino L, Cervetti R, et al. Effect of chronic treatment with ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. **Calcif Tissue Int** 1997;61:S19-S22.
 18. Reginster JY, Bufalino L, Christiansen C, Devogelaer JP, Gennari C, et al. Design for an ipriflavone multicenter European fracture study. **Calcif Tissue Int** 1997;61:S28-S32.

Endereço para correspondência:

Maria Odette Ribeiro Leite
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155, 8º andar - Bloco 03
05403-900 São Paulo, SP