

Tratamento farmacológico para a osteoporose

Pharmacological treatment for osteoporosis

Priscila Rosendo da Mata¹, Paulo Andrade Martins¹, Leonardo da Gama Brito¹, Monique Meyer Pitta Ramos¹, Manoelito Coelho dos Santos Junior¹

¹Departamento de Saúde,
Universidade Estadual de Feira de
Santana (UEFS), BA, Brasil.

RESUMO

O crescente aumento da expectativa de vida tem originado diversas preocupações com a qualidade de vida dos indivíduos, principalmente no âmbito da saúde. Nesse contexto, destaca-se o aumento na incidência de doenças crônico-degenerativas, dentre as quais está a osteoporose. Dessa maneira, o presente trabalho objetivou realizar um estudo teórico acerca das terapias farmacológicas e não farmacológicas disponíveis para serem utilizadas no tratamento e na prevenção da osteoporose. A realização desta pesquisa é importante, uma vez que busca mostrar as principais opções farmacológicas e medidas não farmacológicas utilizadas no tratamento e, principalmente, na prevenção dessa doença tão prevalente nos dias atuais. A metodologia utilizada para a realização deste estudo consistiu de pesquisa bibliográfica, buscando compilar as principais informações disponíveis sobre o tema em estudo. A osteoporose é uma doença osteometabólica, caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, o que resulta no aumento da suscetibilidade às fraturas. A doença está relacionada principalmente ao envelhecimento e afeta ambos os sexos. Os agentes terapêuticos utilizados para o tratamento da osteoporose podem ser divididos em duas classes: compostos com ação antirreabsortiva (bifosfonatos, calcitonina, estrogênios e moduladores seletivos do receptor de estrogênio) e os agentes formadores de osso (fluoreto, paratormônio, teriparatida). Alguns fármacos mais recentes também estão disponíveis para utilização na terapêutica dessa doença, como o ranelato de estrôncio.

Palavras-chave: Osso, terapia, prevenção, controle e osteoporose.

ABSTRACT

The increase of life expectancy has led several concerns about people's quality of life, especially in the health area. In this context, there is an increase in the incidence of chronic degenerative diseases, as such as osteoporosis. This research aims to conduct a theoretical study about the pharmacological and non-pharmacological therapies available for the prevention and treatment of this disease. This study becomes important as it intends to show the main pharmacological and non-pharmacological drugs used in the treatment and mainly in the prevention of this disease, so prevalent nowadays. The methodology used for this study was a literature review and it aimed to compile the main available information about the theme of the study. Osteoporosis is a bone metabolic disease, characterized by a decrease in bone mass and deterioration of the microarchitecture of bone tissue, resulting in a raise of fracture susceptibility, and it is mainly related to age, affecting men and women. The therapeutic agents used in the treatment of osteoporosis can be divided into two classes: compounds with an anti-reabsorptive action (bisphosphonates, calcitonin, estrogens and selective estrogen receptor modulators) and bone-forming agents (fluoride, parathyroid hormone, teriparatide). Some newer drugs, as strontium ranelate, are also available for the use in the treatment of this disease.

Keywords: Bone, therapy, prevent ion, control, osteoporosis.

Endereço para correspondência: Manoelito Coelho dos Santos Junior - Departamento de Saúde, Laboratório de Modelagem Molecular - Avenida Transnordestina, s/n, Bairro Novo Horizonte, Feira de Santana - BA - CEP 44036-900 - Tel: (75) 3161-8159 - E-mail: mc2500@gmail.com

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença crônica que envolve diversos fatores, mas está principalmente relacionada ao envelhecimento, que acomete tanto mulheres (especialmente após a menopausa) quanto homens.¹⁻⁴ É definida como uma doença osteometabólica sistêmica, caracterizada por apresentar diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, o que resulta no aumento da fragilidade dos ossos e numa consequente maior suscetibilidade a fraturas.⁵⁻⁸

A importância clínica da osteoporose na saúde pública deve-se ao aumento do risco de fraturas decorrentes do declínio da função neuromuscular e do enfraquecimento ósseo, levando à elevação da morbidade, incapacidade física, diminuição da qualidade de vida do indivíduo, aumento da mortalidade relacionada à doença, além do alto custo financeiro e social do tratamento.

O presente estudo visa a abordar o tratamento farmacológico da osteoporose devido ao fato de a doença, do ponto de vista epidemiológico, ser responsável por mais de 1,5 milhão de fraturas anuais, sendo esperado que uma a cada duas mulheres com idade acima de cinquenta anos sofra algum tipo de fratura em sua vida em decorrência da osteoporose.⁹

As estimativas para o ano de 2050 apontam a possibilidade de 70% das fraturas de quadril que ocorrerão na África, na Ásia e na América Latina serem devidas à osteoporose, o que evidencia a importância clínica da doença.^{10,11}

Outro ponto importante que não deve ser esquecido é o aspecto financeiro, visto que os custos causados pela osteoporose estão relacionados a gastos com a hospitalização, cuidados ambulatoriais, incapacidade e mortes prematuras.¹²

No Brasil, há poucos trabalhos sobre a ocorrência de fraturas osteoporóticas e gastos relacionados. Entretanto, em 2005, foram gastos cerca de R\$ 21 milhões somente com medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde no Programa de Medicamentos Excepcionais (Promex) para a osteoporose.^{12,13}

Diante dos aspectos apresentados, este trabalho teve como finalidade a realização de um estudo teórico (revisão) sobre o tratamento farmacológico da osteoporose, abordando os conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das classes terapêuticas utilizadas para o controle dessa patologia, contribuindo assim para um melhor entendimento do início e do tratamento da doença. Foram utilizados como descritores: osteoporose, tratamento farmacológico, fármacos e tratamento não farmacológico. Como critério de inclusão foram utilizados apenas os trabalhos que destacassem a farmacoterapia da osteoporose.

Tratamento farmacológico

Os agentes terapêuticos para o tratamento da osteoporose são divididos em duas classes: os compostos antirreabsortivos e os estimulantes da formação óssea.^{14,15} Os primeiros reduzem a atividade dos osteoclastos, que formam lacunas na superfície dos ossos, permitindo um preenchimento destas por uma nova matriz antes do reinício do ciclo de remodelação – processo de retirada do osso e formação de um osso novo. Já os segundos compostos, também chamados de agentes anabólicos, intensificam a ação dos osteoblastos que, em cada ciclo de remodelação, aumenta a deposição de matriz osteoide.^{14,16-19}

Dentre os fármacos com ação antirreabsortiva estão os bifosfonatos, a calcitonina, os estrogênios e os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs). Os fluoretos, PTH e a teriparatida são exemplos de agentes anabólicos.

Agentes antirreabsortivos

Bifosfonatos

Os bifosfonatos (ou difosfonatos) são compostos orgânicos sintéticos, análogos do pirofosfato, encontrados na hidroxiapatita do osso.^{16,18,20,21} A estrutura dos bifosfonatos permite que estes se liguem de forma ávida aos cristais de hidroxiapatita, podendo inibir tanto a formação e a agregação quanto a dissolução destes cristais.^{14,16,20,22-24}

Esta classe caracteriza-se como potentes inibidores da reabsorção óssea, sendo, por isso, denominados agentes antirreabsortivos, e são compostos capazes de aumentar a densidade do osso bem como reduzir o risco de fraturas no quadril, na coluna vertebral e em outros ossos.^{15,19,22,25,26} Os compostos de primeira geração são menos potentes e, em geral, causam desmineralização óssea, como é o caso do etidronato, um fármaco de primeira geração que foi o primeiro composto representante dos bifosfonatos disponível para uso clínico e que consiste no mais potente inibidor de mineralização óssea.²⁷⁻²⁹

Com o avanço do conhecimento clínico, foi possível perceber que o processo de inibição da mineralização óssea realizado pelo etidronato apresentava-se como uma desvantagem, visto que se este fármaco fosse utilizado de maneira contínua poderia levar ao surgimento da osteomalácia, um distúrbio do metabolismo ósseo caracterizado por uma mineralização deficiente da matriz osteoide do osso com acúmulo deste tecido pouco mineralizado.²⁸⁻³² Por isso, houve a necessidade de se desenvolver novos compostos que minimizassem este efeito, passando a surgir os compostos de segunda e terceira geração.³¹

Os compostos de segunda geração, os aminobifosfonatos, como o alendronato e pamidronato apresentam uma potência 10 a 100 vezes maior que os compostos de primeira

geração.^{20,23,27} Os compostos de terceira geração, como o risedronato e zoledronato, além de possuírem ação mais potente que os da primeira geração, têm a vantagem de poderem ser utilizados de maneira contínua, uma vez que a dose antirreabsortiva é muito inferior à dose que provoca alterações na mineralização.³³ Esses compostos permitem uma redução do processo de reabsorção óssea de maneira dose-dependente e atuam principalmente por meio da inibição do recrutamento de osteoclastos e pela promoção da apoptose dessas células, além de agir por meio da inibição da liberação de interleucinas e outras substâncias que promovem o processo de reabsorção óssea.^{8,19,21,34,35}

Os bifosfonatos atuam sobre os osteoclastos por meio de mecanismos diferentes: os compostos desprovidos de nitrogênio como o etidronato, clorodronato e tiludronato são metabolizados a um análogo tóxico de adenosina trifosfato (ATP) que se acumula na célula, comprometendo sua função e viabilidade, levando à morte celular.^{22,23,31} Já os aminobifosfonatos, como o alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato não sofrem metabolismo, mas atuam interferindo na ação enzimática da via 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A redutase, inibindo, assim, diversas etapas da via do mevalonato que leva à formação de colesterol e lipídios isoprenoides necessários na prenilação de diversas proteínas importantes para o funcionamento adequado dos osteoclastos.^{22,23,31}

Assim, o efeito global da interferência destes compostos nesta via é inibir o recrutamento dos osteoclastos na superfície óssea e a atividade destas células e, por fim, induzir a apoptose ou morte celular, encurtando o ciclo de vida dos osteoclastos.^{23,29,36} Os bifosfonatos também atuam sobre os osteoblastos, de maneira indireta, promovendo a estimulação da atividade destas células e, consequentemen-

te, aumentando a formação óssea.^{5,37} O resultado da ação desses compostos é a inibição da reabsorção osteoclástica do osso, tornando possível a formação de um novo osso durante a remodelagem, o que pode levar ao ganho na densidade óssea.²¹

Os bifosfonatos podem ser usados para prevenção ou tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides e da osteoporose pós-menopausa, sendo utilizados, neste caso, em associação aos estrogênios ou como substitutos destes.^{21,37} O alendronato foi o primeiro bisfosfonato oral aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopausa e da osteoporose associada ao uso de glicocorticoides.

O etidronato, alendronato e risedronato, além de apresentarem aumento da massa óssea na coluna e no fêmur, reduzem o risco de fraturas vertebrais em cerca de 30 a 50%, enquanto o alendronato e risedronato reduzem o risco de fraturas não vertebrais em mulheres com osteoporose.^{15,36}

O pamidronato também proporciona proteção ao esqueleto e pode ser utilizado em pacientes que apresentem desconforto esofágico grave causado pelos bifosfonatos orais, sendo este fármaco administrado por via intravenosa. Os bifosfonatos são pouco absorvidos no intestino após administração oral e possuem uma biodisponibilidade oral muito baixa.^{15,22,23,31} Cerca de 20 a 60% do total absorvido vai para os ossos, podendo permanecer durante meses ou anos nos locais de mineralização óssea, dependendo do processo de renovação do osso. Já o restante do fármaco livre é rapidamente excretado na urina.^{22,27,37}

A meia-vida dos bifosfonatos circulantes é curta, principalmente pela sua rápida entrada na estrutura óssea.³⁸ A presença de alimentos é um fator que afeta ainda mais a absorção, especialmente o leite, razão pela

qual estes compostos devem ser administrados preferencialmente com o estômago vazio.^{5,23,37} Por essa razão, estes fármacos devem ser administrados após uma noite de jejum, e cerca de sessenta minutos antes do desjejum.^{5,31} Devem ser ingeridos com água para facilitar a absorção e, após a ingestão, o paciente deve permanecer trinta minutos sem se alimentar e em posição ortostática para evitar o refluxo.^{5,34}

Com exceção do etidronato e do pamidronato por via intravenosa, todos os bifosfonatos podem causar irritação gástrica, distúrbios intestinais graves e, em alguns casos, dor óssea.^{5,22,26,37} O alendronato pode causar esofagite, enquanto o etidronato dissódico pode elevar o risco de fraturas em consequência da calcificação reduzida do osso.³⁷ Esses medicamentos são contraindicados para pacientes que apresentem quadro de insuficiência renal, distúrbios de motilidade do esôfago e presença de úlcera péptica.²²

Calcitonina

A calcitonina é um inibidor da reabsorção óssea que atua por meio da inibição da ação dos osteoclastos, sendo capaz de provocar aumentos moderados da massa óssea em pacientes osteoporóticos, mostrando eficácia também na prevenção primária e secundária da osteoporose induzida por glicocorticoides.^{16,22,23,31,39} A calcitonina foi aprovada para uso no tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Entretanto, mesmo promovendo aumento da densidade mineral óssea (DMO) na coluna vertebral e no fêmur e sendo capaz de reduzir as fraturas vertebrais em cerca de 20%, não apresenta redução nas fraturas não vertebrais.¹⁹

A calcitonina promove seus efeitos fisiológicos por meio da interação com receptores específicos presentes na membrana plasmática dos órgãos-alvo e possui

seus efeitos principais sobre os ossos e os rins, podendo afetar também outros tecidos.^{21,22,40} Em quantidades farmacológicas, também reduz a secreção de gastrina e a produção de ácido gástrico e promove elevação da secreção de sódio, potássio, cloreto e água no intestino.²² Pode ser utilizada em associação ao cálcio e à vitamina D em casos de intolerância, respostas insatisfatórias ou contra-indicação dos bifosfonatos.^{5,23,41}

A forma de administração utilizada para a calcitonina consiste nas vias intramuscular ou subcutânea, podendo também ser utilizada a via intranasal.^{5,16,23,37} A forma de administração da calcitonina através de *spray* nasal possibilita que o composto atravesse a mucosa acarretando menos efeitos colaterais.⁵ A meia-vida plasmática da calcitonina é de 4 a 12 minutos, podendo seu período de ação se prolongar durante horas. Sua depuração metabólica é de cerca de 8 a 9 mL/kg/min.^{22,37} A calcitonina de salmão possui uma meia-vida mais prolongada, visto que tem resistência à degradação plasmática e grande afinidade para receptores específicos, além de apresentar depuração metabólica reduzida (cerca de 3 mL/kg/min), o que a torna mais apropriada para ser utilizada terapeuticamente.^{22,42} O processo de depuração metabólica ocorre principalmente nos rins, sendo que apenas pequena parte de calcitonina intacta aparece na urina.²²

Os principais efeitos indesejáveis decorrentes da administração de calcitonina são náuseas, vômitos e dores abdominais, podendo ocorrer também rubor facial, sensação de formigamento nas mãos e sabor desagradável na boca.^{26,37}

Terapia de reposição hormonal (TRH) – estrogênios

Um dos principais fatores relacionados ao desenvolvimento da osteoporose pós-menopausa consiste no declínio dos níveis de estrogê-

nios e, diante de evidências clínicas, a terapia de reposição hormonal (TRH) apresenta-se como promotor de melhorias dessa condição.^{27,37}

Os estrogênios são inibidores da reabsorção óssea e previnem a liberação de fatores de crescimento previamente depositados na matriz, como, por exemplo, a interleucina-1 (IL-1), potente citocina indutora da reabsorção óssea, e IL-6, por meio da ação da IL-4 (inibe a diferenciação dos osteoclastos e estimula a síntese do fator de crescimento semelhante a insulina [IGF-1] e do fator de transformação do crescimento [TGF- β], os quais diminuem o recrutamento dos osteoclastos e sua atividade reabsortiva) estimulando a formação óssea pelos osteoblastos.^{18,30,43-45}

Como ação indireta dos estrogênios sobre o metabolismo ósseo, também se atribui a estes compostos a diminuição da sensibilidade óssea ao PTH, o aumento da reabsorção tubular de cálcio e dos receptores de 1,25 di-idroxivitamina D nos osteoblastos, bem como o incremento nos níveis do composto 1,25 di-idroxivitamina D.⁴⁴ Além disso, a presença de receptores para o estrogênio nos osteoblastos, osteócitos e células osteoprogenitoras da medula óssea sugere que existe um efeito direto desse hormônio sobre o osso.^{44,45} Nos osteoblastos, os estrogênios regulam a expressão dos genes codificadores do colágeno tipo I, da fosfatase alcalina, da osteocalcina e osteonectina. Também promovem aumento da diferenciação dos osteoblastos e exercem um efeito estimulatório sobre a síntese e mineralização da matriz óssea. Sobre os osteoclastos, atuam estimulando a apoptose dessas células, além de manter a viabilidade dos osteócitos.⁴⁵

Mulheres pós-menopausadas tratadas com TRH apresentam: redução do *turnover* ósseo, prevenção da perda e conservação da massa óssea, o que faz da TRH uma terapia eficaz na prevenção e no tratamento da osteoporose e

na redução do risco de fraturas causadas por esta doença.^{24,30,33} Os estrogênios são eficazes quando administrados por via oral, percutânea, subcutânea e transdérmica, e seu metabolismo ocorre principalmente no fígado, sendo que alguns metabólitos formados podem sofrer conjugação.^{8,30,44,46}

Cerca de 50% dos estrogênios são excretados inicialmente pela urina durante as 24 horas iniciais, sendo a outra parte eliminada pela bile, sofrendo hidrólise no intestino, onde até cerca de 80% podem ser reabsorvidos. Somente cerca de 10% desses compostos são excretados pelas fezes.⁴⁶ O uso de estrogênio a longo prazo pode ser relacionado ao aumento no risco de câncer de mama e útero, de cálculo biliar, de tromboembolismo venoso e aumento significativo no risco de cardiopatia.^{8,27,30,44}

Para mulheres não hysterectomizadas, a utilização de estrogênio não associado a progesterona leva ao aumento na probabilidade de ocorrência de neoplasia endometrial.^{8,47} Algumas pacientes em uso desta terapia podem apresentar queixas de mastalgia, retenção hídrica, dor abdominal e cefaleia. São contraindicados para pessoas que apresentem suspeita ou sejam portadoras de câncer de mama, ou que apresentem neoplasia estrogênio-dependente, sangramento vaginal anormal, doenças tromboembólicas e/ou hipersensibilidade aos hormônios.³⁸

Moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs)

Em virtude da TRH atuar sobre diversos sistemas, foram desenvolvidos fármacos não hormonais capazes de se ligar aos receptores estrogênicos com alta afinidade, atuando de forma agonista sobre alguns tecidos, como o osso, e de maneira antagonista sobre outros, como mama e útero, que são os agentes moduladores seletivos de receptores de estro-

gênio (ou Serm, *selective estrogen receptor modulators*).^{19,23,29,30,37,47} Existem duas classes de Serm, que são os compostos de primeira e de segunda geração, como o tamoxifeno e raloxifeno, respectivamente. Os moduladores de primeira geração são compostos agonistas ao nível do osso e antagonistas na mama, contudo exercem efeito agonista sobre o útero.^{29,47,48} Já os compostos de segunda geração não apresentam efeito agonista nos tecidos reprodutivos.²⁹

O raloxifeno, que é o primeiro composto Serm aprovado pelo FDA para tratamento e prevenção da osteoporose, consiste num modulador seletivo para o receptor de estrogênio, com ação agonista sobre os receptores de estrogênios presentes no osso, fígado, sistema cardiovascular e também sobre o perfil lipídico, enquanto exerce ação antagonista sobre esses receptores presentes no tecido mamário e é inativo no útero.^{15,30,34,37,49}

Além de prevenir perdas ósseas, o raloxifeno tem a capacidade de baixar as concentrações de colesterol total no soro e mantém um perfil favorável dos lipídios séricos, reduzindo o nível das lipoproteínas de baixa densidade sem alterar os níveis das lipoproteínas de alta densidade e dos triglicerídeos.^{30,48,49}

Possui boa absorção pelo trato gastrintestinal e, no fígado, sofre intenso metabolismo de primeira passagem, formando o glicuronídeo.^{8,23,24,37,48} Sua biodisponibilidade é de cerca de 2%, com ampla distribuição pelos tecidos e sua meia-vida média é de 32 horas.³⁷ Liga-se altamente às proteínas plasmáticas, podendo chegar a até 95% de ligação.⁴⁷

O fármaco é convertido em metabólito ativo no fígado, nos pulmões, nos ossos, no baço, no útero e nos rins. Sua eliminação ocorre principalmente pelas fezes.^{37,47} É comum a ocorrência de sensação de calor e câibras nos membros inferiores em pacientes em uso de

raloxifeno, contudo o tromboembolismo venoso constitui o efeito mais grave, sendo estes efeitos atribuídos à sua atividade estrogênica.^{8,19,22,23,30,37,48} Este medicamento não deve ser utilizado em gestantes, com histórico de doença tromboembólica venosa, bem como em mulheres no climatério com sintomas vasomotores importantes.^{8,18,23}

Agentes anabólicos

Fluoretos

Fluoreto de sódio e o monofluorofosfato são potentes estimuladores da formação de osso trabecular. Apesar de ocasionar um significativo aumento da formação óssea e incremento progressivo na DMO, produzem uma redução insignificante no risco de fraturas vertebrais além de aumentarem o risco de fraturas não vertebrais.^{18,23}

Esta classe é capaz de promover estímulo dos osteoblastos tanto em número como na capacidade de formação de matriz óssea.¹⁷ Apresenta a desvantagem da dose tóxica estar situada muito próxima da dose efetiva, o que limita a utilização deste composto.^{5,16} Assim, para minimizar esses efeitos a utilização desses compostos deve ser associada ao cálcio e a vitamina D. Também existem relatos de osteomalácia, náuseas, vômitos, epigastralgia, diarreia e artralgia associados ao uso destes compostos.⁵

Paratormônio (PTH)

A administração contínua de PTH ou a presença de níveis circulantes elevados do hormônio provocam desmineralização óssea e osteopenia. Assim, este composto é idêntico à fração biologicamente ativa do PTH endógeno, e quando administrada de forma intermitente, promove estímulo da formação de tecido ósseo e melhoria da microarquitetura óssea.^{8,34}

Teriparatida

A teriparatida atua estimulando a formação óssea por meio da promoção de estímulos à ação e formação dos osteoblastos, promovendo assim aumento da força óssea pela formação de tecido ósseo novo com consequente redução do risco de fraturas.^{5,19,50} Evidências indicam que o mecanismo de ação envolve inibição da apoptose dos osteoblastos e estímulo da diferenciação de pré-osteoblastos em osteoblastos, aumentando o número dessas células.^{48,50}

O uso da teriparatida no tratamento da osteoporose ainda permanece confuso e, por ser um medicamento caro, deve ser reservado para casos selecionados de pacientes com osteoporose grave, que apresentem alto risco para fraturas e refratariedade ao tratamento convencional.^{8,15,34,47}

A farmacocinética e as ações sistêmicas da teriparatida sobre o metabolismo mineral são iguais às aquelas desempenhadas pelo PTH.²⁷ A dose recomendada para adultos é de 20 mcg diariamente administrado por via subcutânea.^{5,36,50} Possui uma meia-vida sérica muito rápida, cerca de cinco minutos, quando administrada por via intravenosa.^{27,48} Uma meia-vida mais longa é observada quando administrada por via subcutânea (1 hora), que consiste no tempo necessário para a absorção do fármaco no local da injeção.²⁷

A eliminação é rápida, sendo que a eliminação da teriparatida ou do PTH ocorre por mecanismos enzimáticos inespecíficos no fígado, seguida de excreção renal, não havendo acúmulo da droga no organismo com o passar do tempo.^{27,50} Os principais efeitos adversos observados com estudos clínicos realizados com a teriparatida foram hipercalcemia (3%) e cãibras (6%).⁵⁰ Assim, devido ao risco de hipercalcemia durante o tratamento, os níveis de cálcio devem ser monitorados.^{8,36}

Perspectivas terapêuticas para o tratamento farmacológico da osteoporose

Ranelato de estrôncio é um cátio divalente que se assemelha quimicamente ao cálcio e parece participar do processo de mineralização óssea.²³ Este composto é proposto como uma nova classe de drogas orais para ser utilizada no tratamento da osteoporose, já comercializada no Brasil, pois aumenta a DMO tanto por inibição da reabsorção, como por estímulo da formação óssea.²³

A absorção é relativamente baixa, devendo ser ingerido preferencialmente em jejum.²³ Apresenta poucos efeitos adversos, tendo alguns estudos demonstrado um risco aumentado para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos e efeitos sobre o sistema nervoso, restringindo o uso em pacientes com afecções cardiovasculares e neurológicas.^{23,36}

Estatinas são compostos utilizados para reduzir os níveis de colesterol sanguíneo, que podem estimular a formação óssea e a inibição da reabsorção, constituindo agentes anabólicos potenciais.^{23,37} Este efeito sobre a reabsorção parece estar relacionado a inibição da 3-hidroxi-3-glutaril-coenzima A e a diminuição da síntese hepática de colesterol, que causa o bloqueio do metabolismo do mevalonato, o que indica um mecanismo de ação similar ao dos aminobifosfonatos.^{23,37} Quanto à formação óssea, as estatinas podem causar aumento substancial de tecido ósseo.³⁷

Dentre os possíveis novos agentes inibidores da reabsorção óssea, está incluída a osteoprotegerina, um inibidor fisiológico da reabsorção óssea, que mostrou resultados clínicos preliminares promissores, exercendo pequeno efeito redutor da perda de massa óssea, por inibição da formação, recrutamento e atividade dos osteoclastos, podendo ser valiosa se utilizada em combinação com outros agentes.^{16,23,37}

CONCLUSÃO

Assim como outras doenças crônicas, a osteoporose possui o desenvolvimento etiológico multifatorial, sendo diversos os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da doença, desde aqueles que podem ser modificados (como os relacionados a hábitos e estilo de vida) quanto aqueles que não são passíveis de mudança, como fatores genéticos, etnia, idade avançada e outros.

Dentre os recursos terapêuticos farmacológicos disponíveis para o tratamento da doença, podem ser encontrados os compostos com ação antirreabsortiva e os agentes formadores de ossos, sendo os bifosfonatos (agentes antirreabsortivos) os compostos de escolha. A administração de estrogênios, embora controversa, ainda é utilizada uma vez que estimula o ganho de massa óssea além de oferecer um efeito protetor em nível cardiovascular. Contudo está relacionada a uma maior incidência de câncer de mama e do endométrio. Entretanto, com o desenvolvimentos dos compostos seletivos para o receptor de estrogênio, assim como o raloxifeno, que possuem um perfil de segurança melhorado no tecido reprodutor, representam uma alternativa potencial importante à terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa para tratamento e prevenção de osteoporose.

A teriparatida (PTH recombinante) está entre os agentes anabólicos utilizados para esse tipo de tratamento, estimulando a formação de tecido ósseo e melhoria da microarquitetura óssea. Contudo, trata-se de um medicamento caro, estando reservado para casos selecionados de osteoporose grave, com alto risco para fraturas e refratariedade ao tratamento convencional.

Novos compostos estão sendo pesquisados atualmente, como as estatinas e a osteoprotegerina para serem utilizados no tratamento

da osteoporose. No entanto, são necessários novos estudos para que haja um desenvolvimento de mais compostos, como agentes inibidores da reabsorção óssea e principalmente de agentes anabólicos, que protegem contra o desenvolvimento de fraturas e que apresentam menos efeitos adversos.

É pertinente lembrar que para haver sucesso no tratamento dessa doença é fundamental que a utilização de terapias farmacológicas esteja associada às mudanças de hábitos tanto alimentares quanto referentes ao estilo de vida, por meio da prática de atividades físicas habituais e de exposição regular à luz solar, sendo também recomendável a utilização dos suplementos de cálcio e vitamina D, os quais atuam como coadjuvantes do tratamento, em especial para pacientes que não conseguem obter um nível adequado desses elementos pela dieta.

REFERÊNCIAS

1. Camargo EP, Minosso M, Lopes, LC. Caracterização do uso de alendronato de sódio no tratamento de osteoporose por clínicos da rede privada de duas cidades do interior de São Paulo. *Rev Cienc Farm Básica Apl*. 2007;28(1):77-83.
2. Costa-Paiva L, Horovitz AP, Santos AO, Fonsechi-Carvasan GA, Pinto-Neto AM. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(7):507-512.
3. Florindo AA. Atividade física habitual e densidade mineral óssea em homens adultos e idosos [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2000.
4. Lima SMT, Fontana CM. Atividade física como um dos aspectos preventivos da osteoporose. *Arq Ciências Saúde Unipar*. 2000;4(2):129-34.
5. Campos LM, Liphaut BL, Silva CA, Pereira RM. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatr*. 2003. 79(6):481-8
6. Fortes EM, Raffaelli MP, Bracco OL, Takata ET, Reis FB, Santili C, et al. Elevada morbimortalidade e reduzida taxa de diagnóstico de osteoporose em idosos com fratura de fêmur proximal na cidade de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(7):1106-14.
7. Guarniero R, Oliveira LG. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. *Rev Bras Ortop*. 2004;39(9):477-85.
8. Pereira, SEM, Mendonça LMC. Osteoporose e osteomalacia. In: Freitas, EV, Py L, editores. *Tratado de geriatria e gerontologia*. 2a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.1573.
9. Hegge KA, Fornoff AS, Gutierrez SL, Haack SL. New therapies for osteoporosis. *J Pharm Pract*. 2009;22(1):53-64.
10. Lazaretti-Castro M, Eis SR, Marques Neto JF. A prevenção da osteoporose levada a sério: uma necessidade nacional. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(4):712-3.
11. Oliveira PP, Klumb EM, Marinheiro LPF. Prevalência do risco para fraturas estimado pela ultra-sonometria óssea de calcâneo em uma população de mulheres brasileiras na pós-menopausa. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(2):381-90.
12. Rieira R, Trevisani VFM, Ribeiro JPN. Osteoporose: a importância da prevenção de quedas. *Rev Bras Reumatol*. 2003;43(6):364-8.
13. Datasus. Banco de dados. 2009. [Acesso em: 25 jul. 2009]. Disponível em: portal.saude.gov.br/.../gastos_medicamentos_osteoporose_2000_jul2006_grafico.pdf.
14. Pinto AS, Oliveira TT, Nagem TJ, Del Carlo RJ, Fonseca CC, Moraes GHK et al. Efeitos de alendronato de sódio, atorvastatina cálcica e ipriflavona sobre a osteoporose induzida com dexametasona em ratas. *Rev Ciênc Farm Básica Aplic*. 2005;26(1):63-70.
15. Pinto-Neto AM, Soares A, Urbanetz AA, Souza ACA, Ferrari AEM, Amaral B et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. *Rev Bras Reumatol*. 2002; 42(6):343-54.
16. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Diagnóstico e terapêutica da osteoporose na idade pediátrica. *Acta Med Port*. 2004;17(5):385-90.
17. Dourador EB. Osteoporose senil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(6):446-45.
18. Russo LAT. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(4):401-6.
19. Trevisani VFM, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone (1-34) in postmenopausal women with osteoporosis. *São Paulo Med J*. 2008;126(5):279-84.
20. Adrover Rigo M, Juste Diez de Pinos JL, Tuset Creus M, Codina Jané C, Ribas Sala J. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. *Farm Hosp*. 2000;24(2):74-82.
21. Schwartz FL. Hormônio paratireoideano, calcitonina, vitamina D e outros compostos relacionados ao metabolismo mineral. In: Craig CR, Stizel RE. *Farmacologia moderna com aplicações clínicas*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.p. 709-15.

22. Bikle DD. Fármacos que afetam a homeostasia do mineral ósseo. In: Katzung BG. Farmacologia: básica e clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.598-611.
23. Castellar E, Vilar L, Griz L, Lima JG, Nóbrega LHC. Manuseio da osteoporose: uma visão geral. In: Vilar L (ed.). Endocrinologia clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 843-77.
24. Oppermann-Lisboa K, Wannmacher L. Fármacos e osteoporose. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.867-75.
25. Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. Quim Nova. 2005;28(2):274-80.
26. Szejnfeld VL, Jennings F, Castro CHM, Pinheiro MMP, Lopes AC. Conhecimento dos médicos clínicos do Brasil sobre as estratégias de prevenção e tratamento da osteoporose. Rev Bras Reumatol. 2007;47(4):251-7.
27. Friedman PA. Fármacos que afetam a homeostasia dos íons minerais e a renovação óssea. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11a. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 1489-517.
28. Galich AM. Bisfosfonatos: potenciales complicaciones del uso prolongado. Actual Osteol. 2006;2(3):125-30.
29. Leite MOR. Tratamento da osteoporose pós-menopausa. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43(6):442-5.
30. Lopes AC, Amato NV, editores. Tratado de clínica médica. 2. ed. São Paulo: Roca; 2006.
31. Marcus R. Fármacos que afetam a calcificação e a renovação óssea: cálcio, fosfato, paratormônio, vitamina D, calcitonina e outros compostos. In: Hardman LE, Limbird LE, Gilman AG (eds.). Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003. p. 1291-312.
32. Mechica JB. Raquitismo e osteomalacia. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43(6):457-66.
33. Lopes RF, Farias MLF. Aspectos genéticos, influência do eixo GH/IGF1 e novas possibilidades terapêuticas na osteoporose idiopática. Rev Bras Reumatol. 2006;46(2):110-7.
34. Carvalho MI. Osteoporose: visão do ortopedista. Rev Bras Ortop. 2006;41(4):91-7.
35. Matos MA, Araújo FP, Paixão FB. The effect of zoledronate on bone remodeling during the healing process. Acta Cir Bras. 2007;22(2):115-9.
36. Yazbec MA, Marques Neto JF. Osteoporose e outras doenças osteometabólicas no idoso. Einstein. 2008;6(Supl 1):74-8.
37. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Rang & Dale farmacologia. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
38. Ramalho ACR. Farmacologia do cálcio, vitamina D, paratormônio, calcitonina, bifosfonatos e SERMs. In: Silva P. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.795-806.
39. Borges JLC, Bilezikian JP. Update on osteoporosis therapy. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(4):755-63.
40. Bankoff ADP, Zylberberg TP, Schiavon LM. A osteoporose nas mulheres pós-menopausa e a influência da atividade física: "uma análise de literatura". Rev Ed Física/UEM. 1998;9(1):93-10.
41. Gali JC. Osteoporose. Acta Ortop Bras. 2001;9(2):3-12.
42. Canavero E, Januário AL, Sallum EA, Novaes PD, Nociti Junior. FH. Avaliação histométrica da ação local da calcitonina de salmão no processo de reparo ósseo: estudo em ratos. Pesq Odont Bras. 2000;14(2):183-7.
43. Amadei SU, Silveira VAS, Pereira AC, Carvalho YR, Rocha RF. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. J Bras Patol Med Lab. 2006;42(1):5-12.
44. Pardini D. Terapêutica de reposição hormonal na osteoporose da pós menopausa. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43(6):428-32.
45. Ribeiro AFC, Serakides R, Nunes VA, Silva CM, Ocarino MN. A osteoporose e os distúrbios endócrinos da tireoide e gônadas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(3):228-36.
46. Araújo Júnior NLC, Athanazio DA. Terapia de reposição hormonal e câncer do endométrio. Cad Saúde Pública. 2007;23(11):2613-22.
47. Strobl JS. Estrogênios, progestinas e moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM). In: Craig CR, Stizel RE. Farmacologia moderna com aplicações clínicas. 6a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.709-15.
48. Kayath MJ. Raloxifeno e osteoporose: revisão de um novo modulador seletivo do receptor de estrógeno. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43(6):433-41.
49. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med. 1997;337(23):1641-7.
50. Oliveira JHA, Bracco OL, Kayath M, Guarniero R. Teriparatida (PTH [1-34]rh): uma nova perspectiva no tratamento da osteoporose. Acta Ortop Bras. 2003;11(3):184-9.