

Osteoporose: diagnóstico e Tratamento

Dr. Dalisbor Marcelo Weber Silva

Graduação, Residência e Mestrado em Medicina Interna: UFPR

Especialização em Endocrinologia e Metabologia: FMUSP

Fellow em Endocrinologia: CHU – Bordeaux – FR

dalisbor.endocrino@gmail.com

Professor da Faculdade de Medicina - UNIVILLE

Potenciais Conflitos de Interesse

(RDC 96/2008 da ANVISA, Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina)

Board: Mantecorp

Speaker: AstraZeneca, Lilly, MSD, NovoNordisk

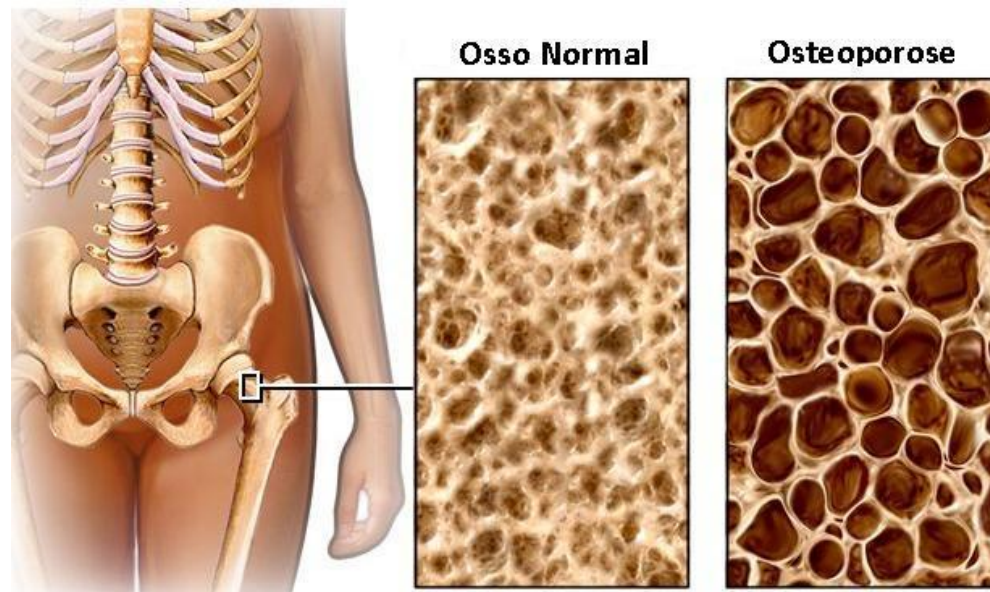
Congresso: Mantecorp, Lilly

Nenhum conflito potencial interfere no conteúdo dessa apresentação,

cujo teor é estritamente baseado na literatura atualizada

Osteoporose:

- Doença silenciosa -> FRATURAS
- Prevenção, diagnóstico e tratamento – antes da fratura



Fatores genéticos

X

Fatores ambientais

Eixo GH / IGF-1

Ingestão
de cálcio

Tabagismo

Atividade
física

SEXO

Esteróides

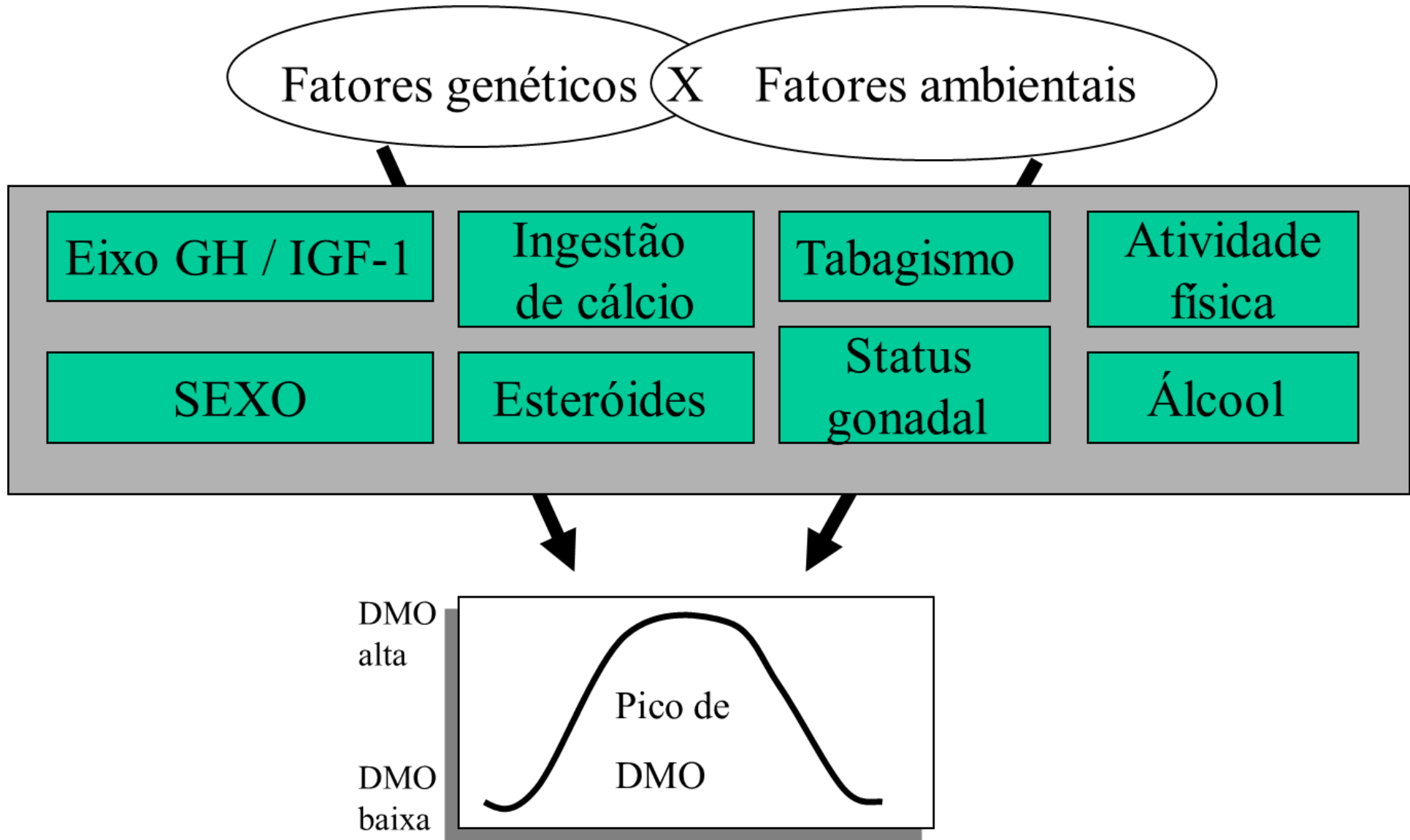
Status
gonadal

Álcool

DMO
alta

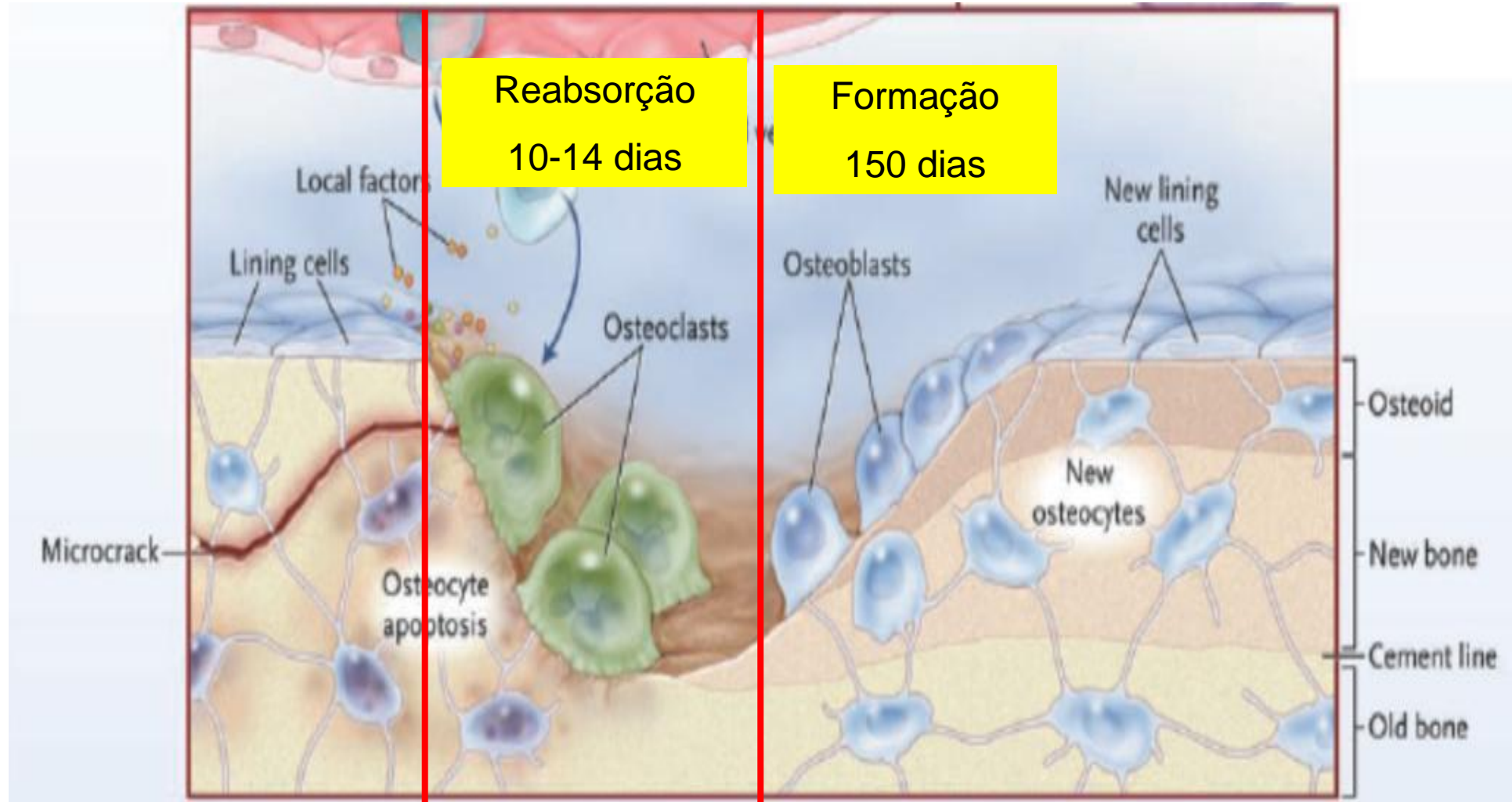
DMO
baixa

Pico de
DMO



Ciclo de remodelação óssea

Unidade Multicelular Básica (*BMU*)



Incidência de fraturas de quadril por 100.000 habitantes entre abril de 2010 e março de 2012 (2 anos) de acordo com idade e sexo - Joinville.

Age groups	Women			Men			All		
	Population * in 2010	New hip fractures	Incidence per 100,000	Population * in 2010	New hip fractures	Incidence per 100,000	Population * in 2010	New hip fractures	Incidence per 100,000
50 - 54 years	15,168	2	13.1	14,761	2	13.5	29,929	4	13.3
55 - 59 years	12,278	4	32.5	11,325	8	70.6	23,603	12	50.8
60 - 64 years	8,642	9	104.1	7,633	6	78.6	16,275	15	92.1
65 - 69 years	5,720	6	104.8	4,773	10	209.5	10,493	16	152.4
70 - 74 years	4,521	10	221.1	3,376	8	236.9	7,897	18	227.9
75 - 79 years	3,189	30	940.7	2,064	11	532.9	5,253	41	780.5
80 - 84 years	2,174	34	1,563.9	1,088	12	1,102.9	3,262	46	1,410.1
85 - 89 years	1,035	32	3,091.7	516	8	1,550.3	1,551	40	2,578.9
90 - 94 years	375	13	3,466.6	161	3	1,863.3	536	16	2,985.0
95 - 99 years	78	3	3,846.1	34	2	5,882.3	112	5	4,464.2
Total	53,197	143	268.8	45,739	70	153.0	98,936	213	215.2

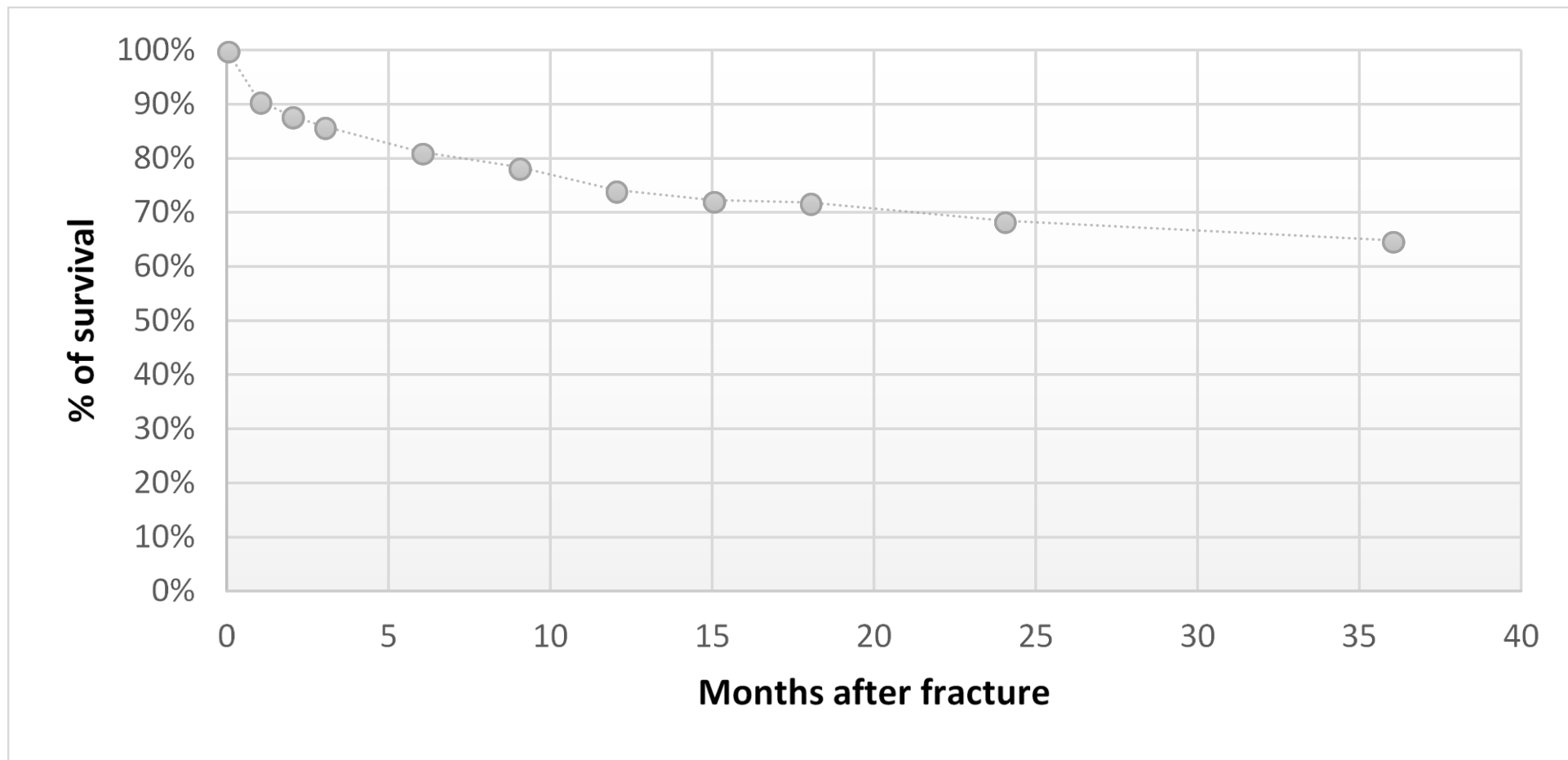


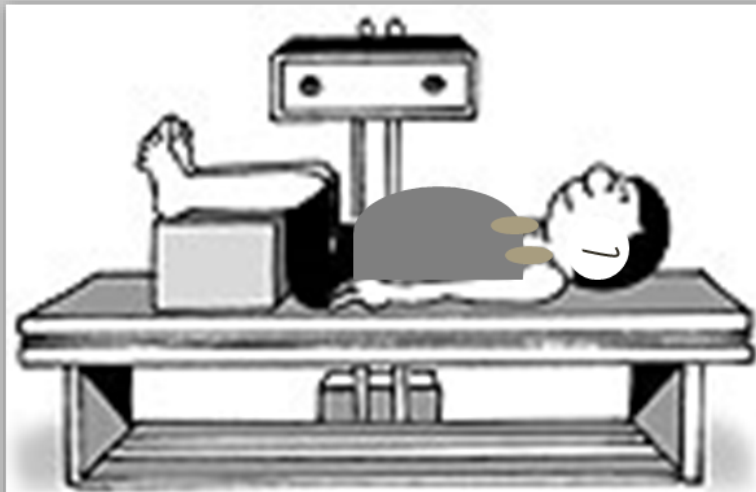
Figure 1. Survival rates estimated by the Kaplan-Meier method.



Diagnóstico

Diagnóstico Imagem

- Densitometria óssea (DXA - dual-energy x-ray absorptiometry)
- Ultrassom de calcâneo
- Tomografia computadorizada qualitativa
- Radiografia



*Cr terios de
diagnóstico de
OSTEOPOROSE
segundo a OMS
– pela
densitometria*

Normal

T-score

$\leq -1,0$

Osteopenia

$-1,0$ a $-2,5$

Osteoporose

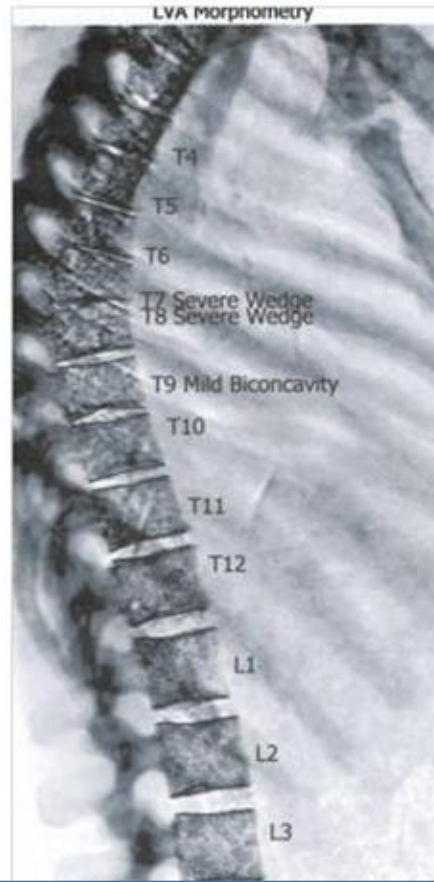
$\geq -2,5$

Osteoporose “estabelecida”

$\geq -2,5$ e presença de
fratura

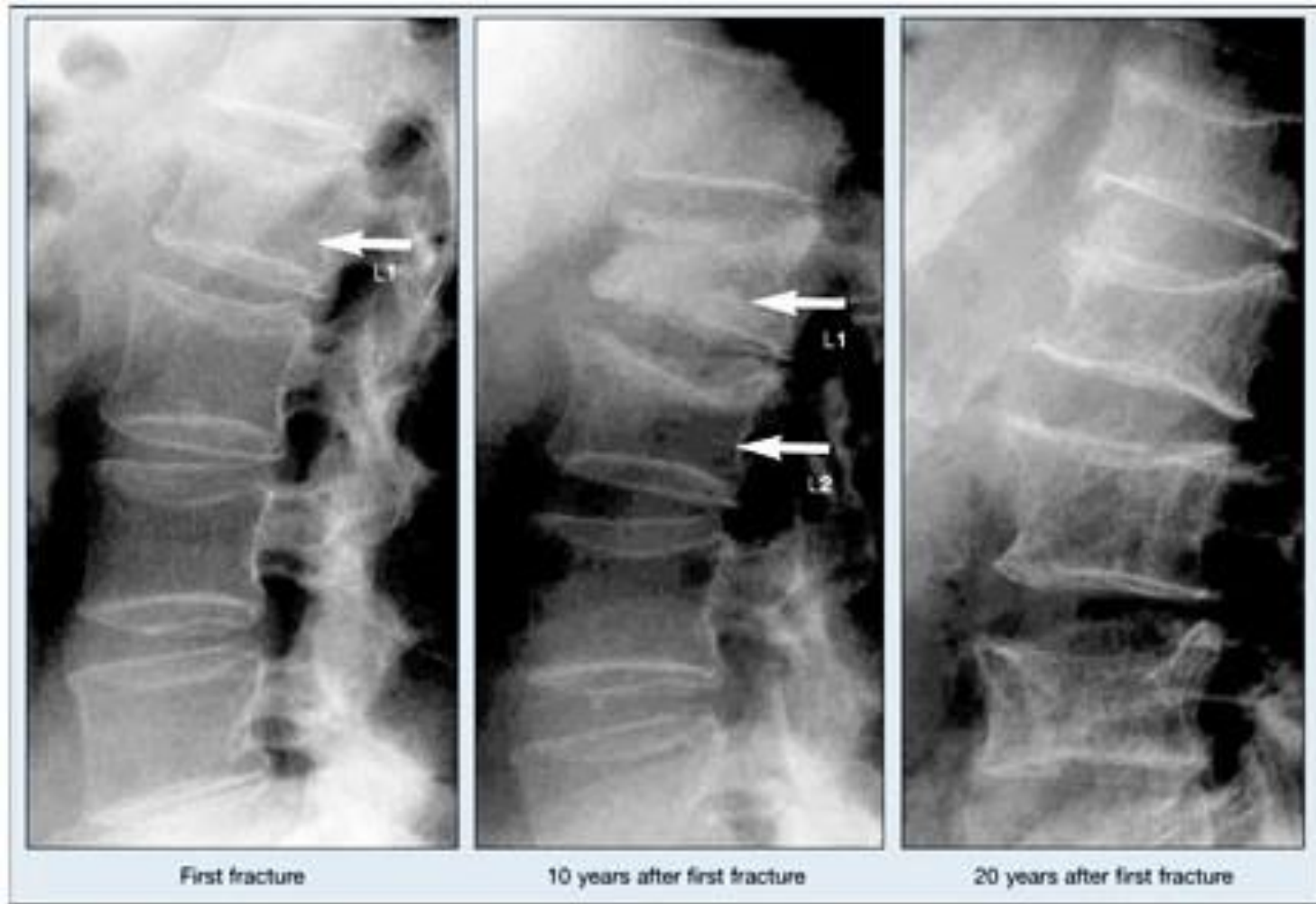
Avaliação de Fratura vertebral (VFA)

Lunar melhor que Hologic (não validado); baixa radiação



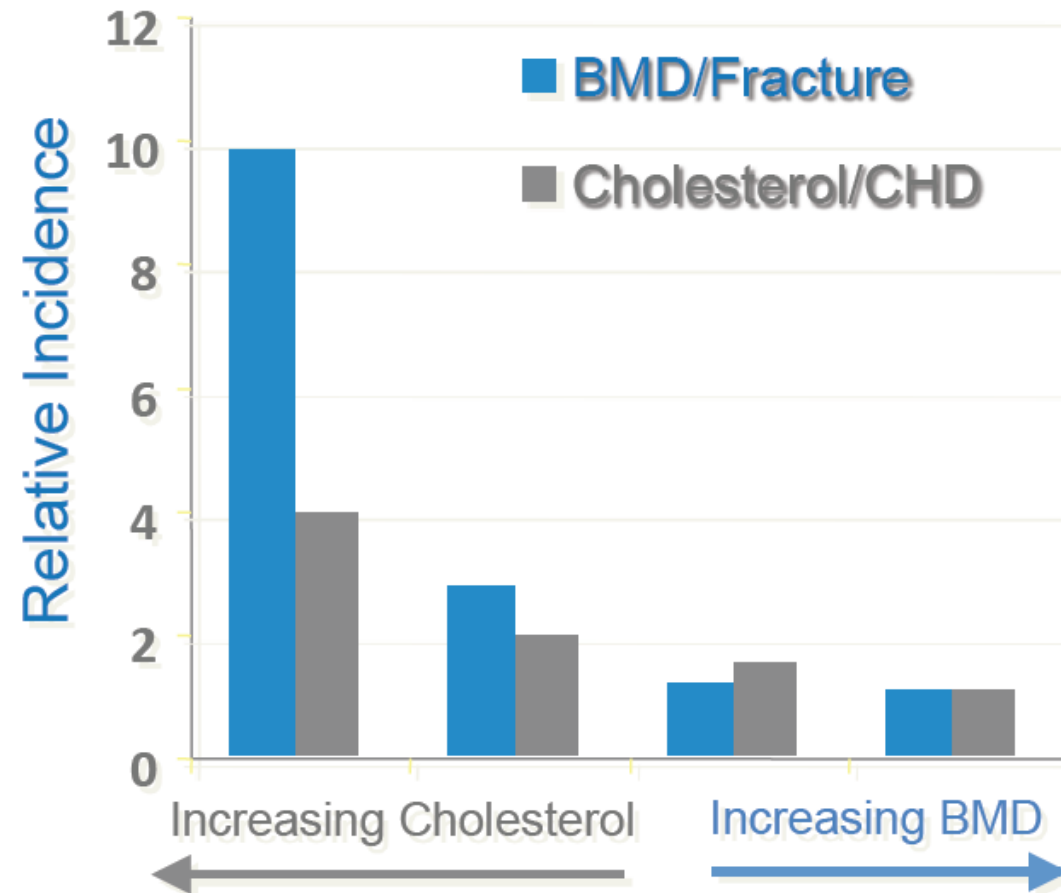
Region ¹	Avg. Ht. ²		M/P Ratio ²		A/P Ratio ²	
	(cm)	Z-score	(%)	Z-score	(%)	Z-score
T4	1.70	-1.6	100	1.1	101	0.9
T5	1.97	-0.2	89	-0.5	94	-0.1
T6	1.71	-1.9	99	1.0	95	0.5
T7	1.82	-1.5	80	-1.9	62	-4.5
T8	1.93	-1.1	88	-0.6	59	-4.9
T9	2.04	-0.9	78	-2.3	93	0.0
T10	2.20	-0.8	87	-1.1	92	-0.3
T11	2.37	-0.4	88	-0.7	91	-0.2
T12	2.60	0.0	92	-0.2	97	0.7
L1	2.77	0.1	88	-0.8	99	1.1
L2	2.83	0.0	90	-0.5	93	-0.3
L3	2.80	-0.4	91	-0.5	99	0.2
L4	2.97	0.4	102	0.8	108	1.2

Severe Wedge
Mild Biconcavity



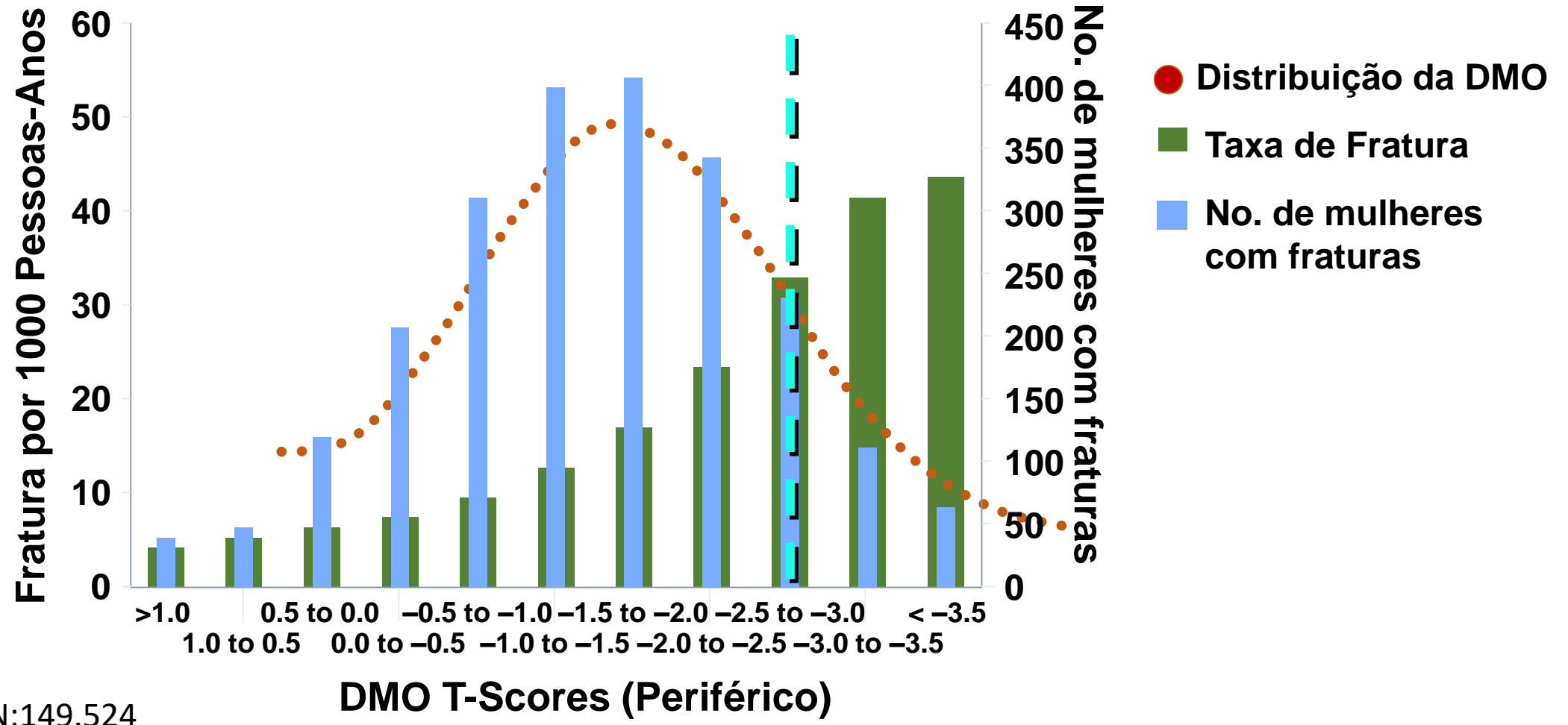
Fraturas
compressivas
de vértebras
lombares

Osteoporose e Densidade Mineral



NORA STUDY

Distribuição da população pela DMO, taxa de fraturas e número de mulheres com fraturas

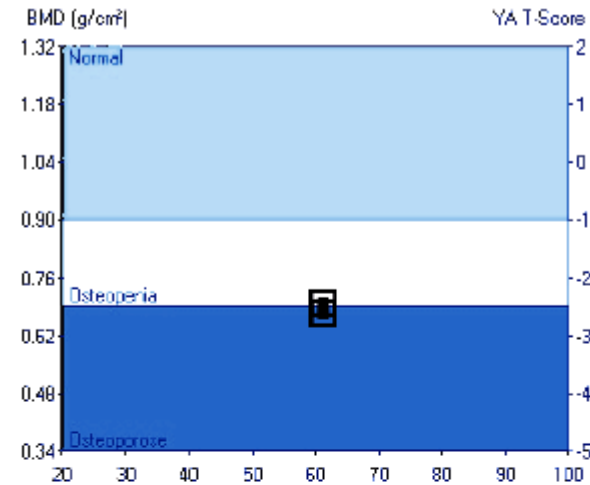


N:149.524

Adaptado de Siris ES, et al. *Arch Intern Med.* 2004;164:1108-1112.

O risco de fraturas é um gradiente e não um limiar

Risco de fraturas é similar para um T-score de -2,4 e T-score de -2,5, apesar de estarem em diferentes classificações diagnósticas (OMS, 1994)



Na prática ...

Qual mulher teria > risco de fratura e deveríamos tratar?

Mulher de 50 anos com T-score = -2,5

Risco de fratura de fêmur em 10 anos = 2,5%
Risco de qualquer fratura maior em 10 anos = 9,6%

Mulher de 80 anos com T-score = -1,0

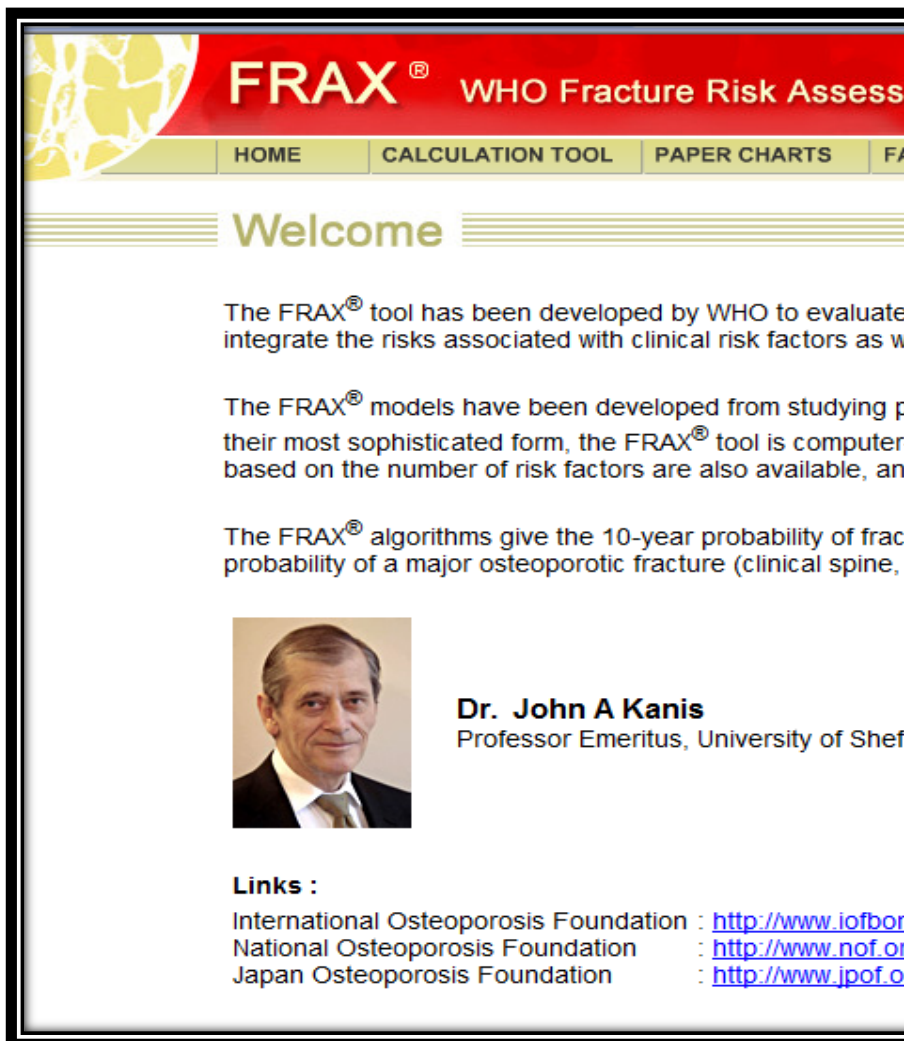
Risco de fratura de fêmur em 10 anos = 3,7%
Risco de qualquer fratura maior em 10 anos = 22%

O que é o
FRAX[®] ?

**Ferramenta que possibilita a
avaliação do risco de fratura
em homens e mulheres
baseados na epidemiologia da
população**

(densitometria não está disponível para todos)

http://www.shef.ac.uk/FRAX



FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment


HOME CALCULATION TOOL PAPER CHARTS FA

Welcome

The FRAX[®] tool has been developed by WHO to evaluate and integrate the risks associated with clinical risk factors as well as bone mineral density (BMD).

The FRAX[®] models have been developed from studying patients with their most sophisticated form, the FRAX[®] tool is computer-based on the number of risk factors are also available, and the FRAX[®] tool is available in many languages.

The FRAX[®] algorithms give the 10-year probability of fracture and the probability of a major osteoporotic fracture (clinical spine, hip, forearm, and other major sites).



Dr. John A Kanis
Professor Emeritus, University of Sheffield

Links :
International Osteoporosis Foundation : <http://www.iofbone.org/>
National Osteoporosis Foundation : <http://www.nof.org/>
Japan Osteoporosis Foundation : <http://www.jpof.or.jp/>

- FRAX é um algoritmo da OMS que calcula o risco de fratura nos próximos 10 anos
- Considera alguns fatores de risco e a DMO
- Determina o risco absoluto de fratura (e não o relativo)
- Identifica pacientes de alto risco que se beneficiariam de tratamento

Fatores de risco para fragilidade óssea

IMC usado como variável contínua

Idade

Sexo

Baixo índice de massa corporal

Fratura prévia por fragilidade
quadril, punho e coluna vertebral
(incluindo morfométricas na vida adulta)

História familiar de fratura de quadril

Trat. com **glicocorticóide**
(≥ 5 mg de prednisolona/d equivalente 3 meses ou mais)

Tabagismo atual

Ingestão de álcool
3 ou mais unidades diárias

Artrite reumatoide

Doenças comuns associadas à osteoporose

Desordens endócrinas

- Osteoporose induzida por glicocorticoide
- Hipertireoidismo não tratado, terapia supressiva com hormônio da tireoide
- Hipogonadismo, menopausa precoce, ooforectomia bilateral ou orquiectomia, quimioterapia para câncer de mama, hipopituitarismo, terapia de privação de andrógeno em homens com câncer de próstata
- Hiperparatireoidismo
- Diabetes Tipo 1 e tipo 2
- Deficiência de hormônio de crescimento e acromegalia

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Desordens Hematológicas

- Gamopatia Monoclonal de causa incerta
- Mieloma Múltipla
- Mastocitose Sistêmica
- Beta talassemia maior

Desordens Renais

- Hipercalciúria Idiopática
- Acidose Tubular Renal
- Doença Renal Crônica

Desordens Autoimunes

- Artrite Reumatoide
- Lupus Eritematoso Sistêmico
- Espondilite Anquilosante
- Esclerose Múltipla

Desordens Gastrointestinal, Hepática e Nutricional

- Doença Celíaca
- Doença Inflamatória Intestinal
- Bypass Gástrico
- Anorexia nervosa
- Hemocromatose e Doenças hepáticas crônicas

Imobilidade prolongada

- Lesão da medula espinhal
- Doença de Parkinson
- Acidente vascular cerebral
- Distrofia muscular

AIDS

Como calcular?

Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

País: Brasil

Nome/ID:

A respeito dos fatores de risco

Questionário:

1. Idade (entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento

Idade: Data de nascimento: A: M: D:

2. Gênero Masculino Feminino

3. Peso (kg)

4. Altura (cm)

5. Fratura prévia Não Sim

6. Pais com Fratura de quadril Não Sim

7. Tabagismo atual Não Sim

8. Glicocorticóides Não Sim

9. Artrite reumatóide Não Sim

10. Osteoporose secundária Não Sim

11. Álcool 3 ou mais unidades/dia Não Sim

12. Densidade óssea do colo do fêmur (g/m²)

Selecionar densidade óssea



conversão do peso

libras ➔ kg

conversão da altura

polegadas ➔ cm

00193813

Indivíduos avaliados para risco de fratura desde 1 de junho de 2011

Como calcular?

FRAX[®] Instrumento de Avaliação do risco de fratura

Inicial

Instrumento de cálculo

Gráficos de papel

FAQ

Referências

Português

Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

País: Brasil

Nome/ID:

A respeito dos fatores de risco

Questionário:

1. Idade (entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento

Idade: Data de nascimento: A: M: D:

2. Gênero Masculino Feminino

3. Peso (kg)

4. Altura (cm)

5. Fratura prévia Não Sim

6. Pais com Fratura de quadril Não Sim

7. Tabagismo atual Não Sim

8. Glicocorticóides Não Sim

9. Artrite reumatóide Não Sim

10. Osteoporose secundária Não Sim

11. Álcool 3 ou mais unidades/dia Não Sim

12. Densidade óssea do colo do fêmur (g/m²)

Hologic

T-score: -1.0

IMC: 21.9	
Probabilidade de fratura nos próximos 10 anos(%, com densidade óssea)	
Fratura maior por osteoporose	3.9
Fratura de quadril	1.0

3,9%

1,0%



conversão do peso

libras kg

conversão da altura

polegadas cm

4481

dos para risco de de junho de 2011

Como calcular?

FRAX[®] Instrumento de Avaliação do risco de fratura

Inicial Instrumento de cálculo Gráficos de papel FAQ Referências Português

Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

País: Brasil Nome/ID: A respeito dos fatores de risco

Questionário:

1. Idade (entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento
Idade: Data de nascimento: A: M: D:

2. Gênero Masculino Feminino

3. Peso (kg)

4. Altura (cm)

5. Fratura prévia Não Sim

6. País com Fratura de quadril Não Sim

7. Tabagismo atual Não Sim

8. Glicocorticóides Não Sim

9. Artrite reumatóide Não Sim

10. Osteoporose secundária Não Sim

11. Álcool 3 ou mais unidades/dia Não Sim

12. Densidade óssea do colo do fêmur (g/m²)
Hologic
T-score: -1.0

IMC: 21.9
Probabilidade de fratura nos próximos 10 anos(%) com densidade óssea

Fratura maior por osteoporose	7.4
Fratura de quadril	4.2

7,4%

4,2%

1481
os para risco de
e junho de 2011

conversão do peso
libras → kg

conversão da altura
polegadas → cm



Tratamento de osteoporose Utilizando o FRAX[®] (NOF)

Indicado tratamento para mulheres quando:

- T-score $\leq -2,5$ na coluna ou no quadril
- Fratura vertebral ou de quadril
- T-score entre -1,0 e -2,5 com:
 - probabilidade de fratura de quadril $\geq 3\%$ nos próximos 10 anos, ou
 - probabilidade de qualquer fratura osteoporótica maior $\geq 20\%$ nos próximos 10 anos

National Osteoporosis Foundation 2008

FRAX[®] - BRASIL

Baseado em 4 estudos epidemiológicos:

ZERBINI CAF, Szejnfeld VL, Albergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA.

Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. Arch Osteoporos. 10:28-34, 2015.

Porto Alegre – RS

Sobral – CE

Fortaleza – CE

Marília - SP

Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jónsson PV, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. Osteoporos Int. 1999; 9(3):242-53.

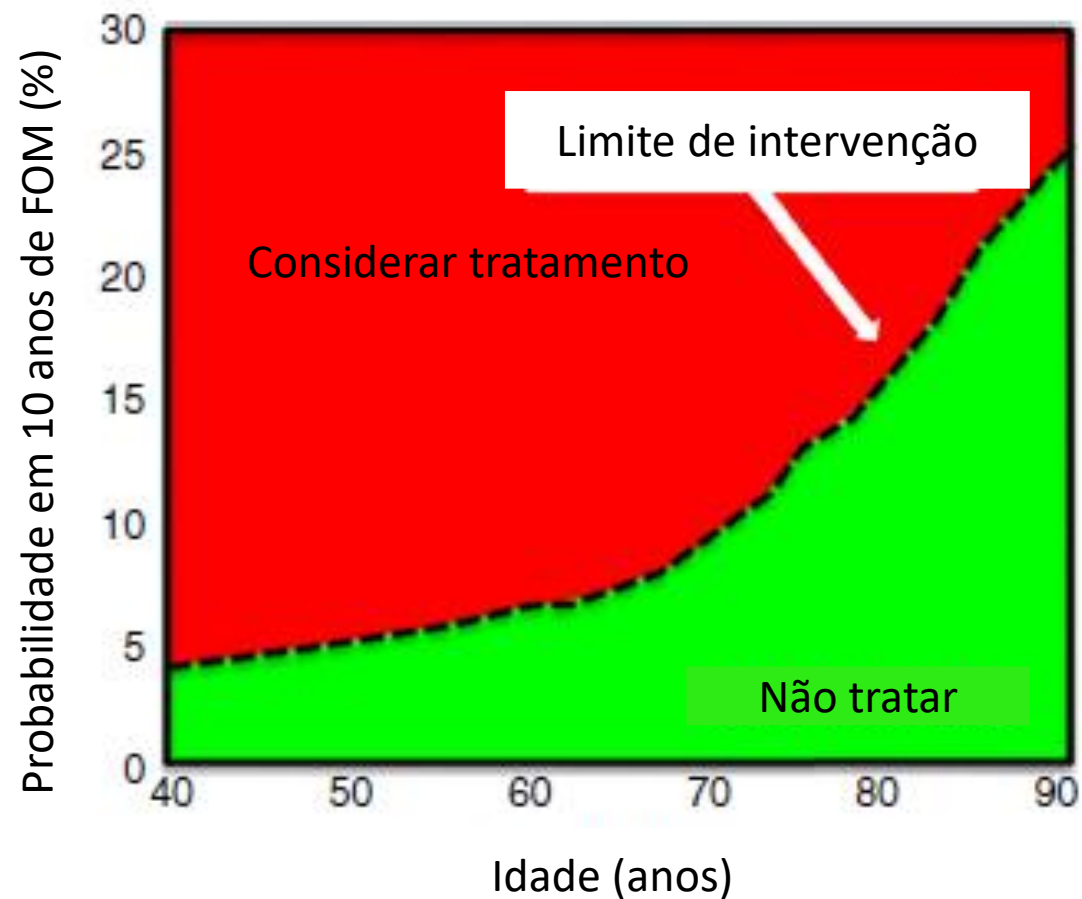
Castro da Rocha FA, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. Osteoporos Int. 2003; 14(6):496-9.

Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noletto JC, Costa FS, et al. Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil. Cad Saude Publica. 2005; 21(3):907-12.

Komatsu RS, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marilia, Brazil. J Nutr Health Aging. 2004;8(5):362-7.

FRAX[®] - BRASIL

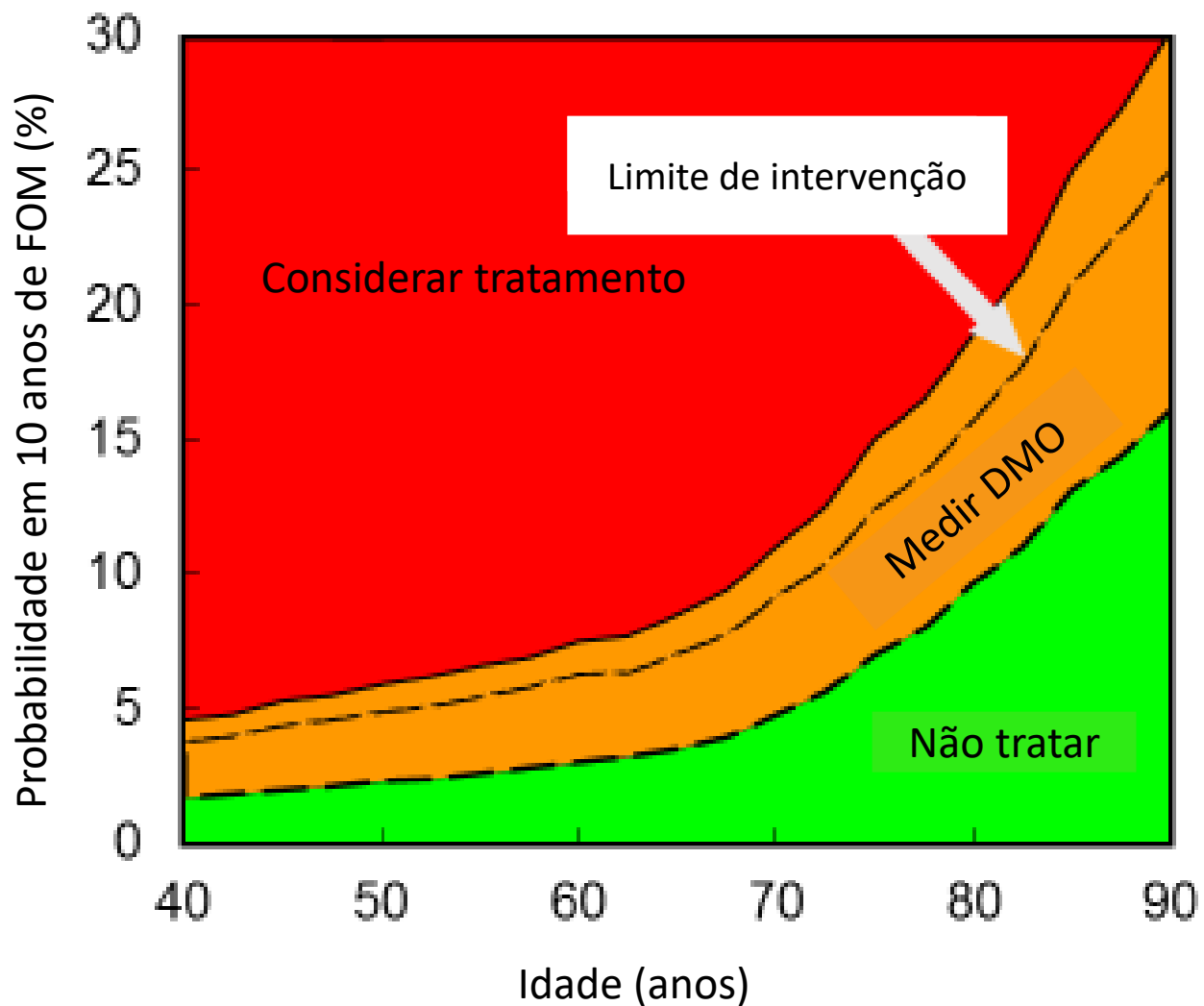
Baseado na NOGG (*National Osteoporosis Guideline Group*)



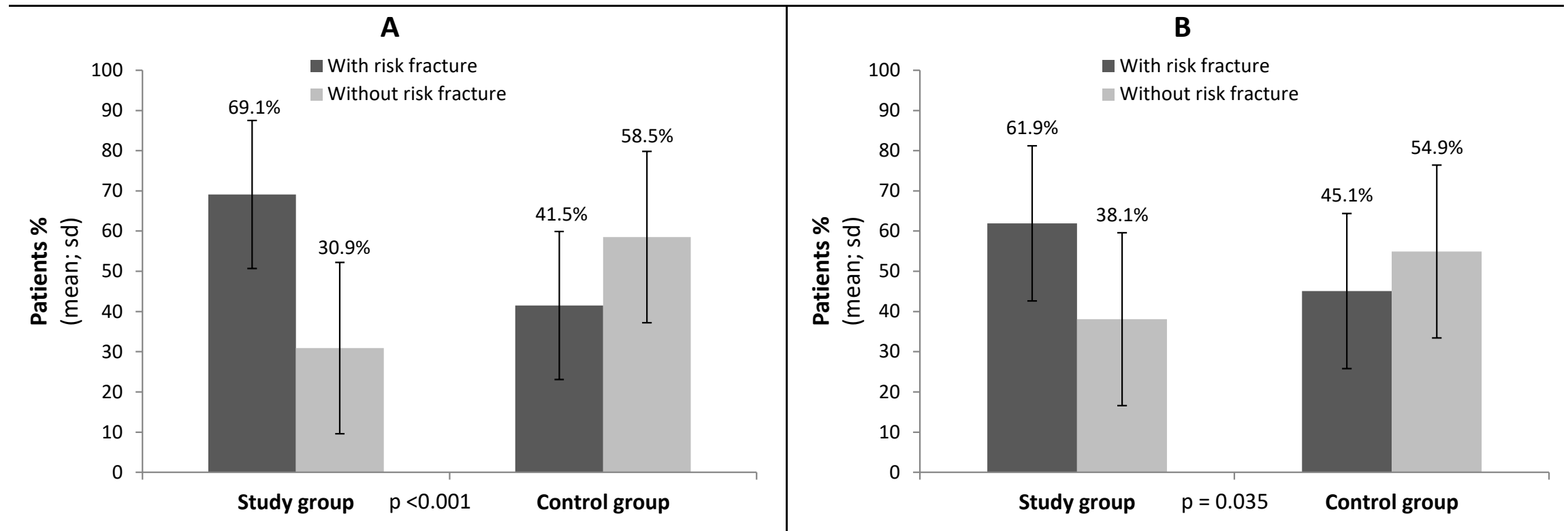
Limite de intervenção FRAX com densitometria.

FRAX[®] - BRASIL

Baseado na NOGG (*National Osteoporosis Guideline Group*)



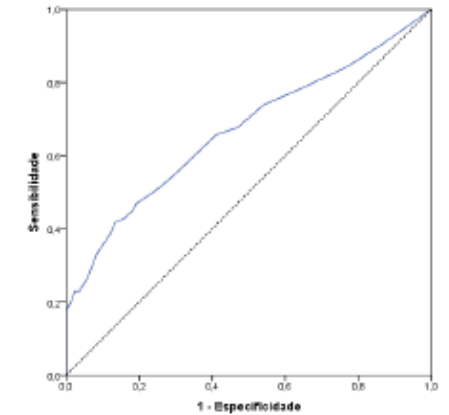
Risco de fratura Osteoporótica baseado no limite de risco idade-dependente – NOGG (A) e no ponto de corte fixo – NOF (B)



Não foi encontrada diferença significativa entre os dois métodos em relação às classificações de risco no Grupo de estudo $p=0,248$, e nos Controles $p=0,701$

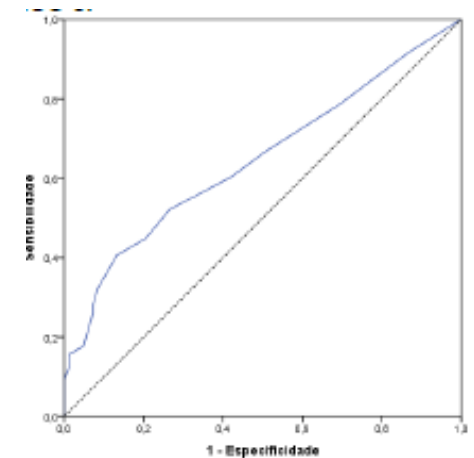
VALORES DO FRAX® CALCULADO PARA FRATURAS OSTEOPORÓTICAS MAIORES

FRAX – fraturas maiores	Com fratura de quadril (Estudo)	Sem fratura de quadril (Controle)
< 7,5	33	49
	34,38%	59,04% (espec)
≥ 7,5	63	34
	65,63% (sensib)	40,96%
Total	96	83



VALORES DO FRAX® CALCULADO PARA FRATURAS DE QUADRIL

FRAX – fraturas quadril	Com fratura de quadril (Estudo)	Sem fratura de quadril (Controle)
< 4,5	46	60
	47,92%	72,29% (espec)
≥ 4,5	50	23
	52,08% (sensib)	27,71%
Total	96	83



Ponto de corte fixo

Baseado em dados da NOF

O que solicitar?

Cálcio sérico Fósforo
Creatinina
Testes de função hepática Fosfatase alcalina
TSH
Hemograma completo VHS
25(OH) vitamina D PTH
Testosterona total Se abaixo de 300ng/dl Repetir – dosar SGBH e calcular Testosterona Biodisponível e Livre

Glicemia / A1C
Proteína de Bence Jones na urina ou Eletroforese de proteínas no soro e na urina
Anticorpo anti-transglutaminase / anti-endomíseo
Calciúria de 24h
Cortisol urinário de 24h (teste de supressão <i>overnight</i>)
Teste de HIV

Tratamento da osteoporose

Baía da Babitonga

Eficácia anti fratura das medicações disponíveis para o tratamento da osteoporose

Agente	Vertebral	NãoVert	Quadril
Estrogênio	+	+	+
Raloxifeno			
Alendronato			
Risedronato			
Zoledronato			
Ibandronato			
Estradiol			
Teriparatida	+	+	-
Denosumabe	+	+	+

• Medicamentos não isentas de efeitos colaterais!

• Redução de fraturas não é 100%!

Alendronato

Estudo	Dose diária	N/ Tempo (meses)	T-Score	Fx (%)	Redução do Risco Fx (%)		
					Vertebral	Quadril	NV
FIT I	10 mg	2027/ 36	$\leq - 2,1$	100	59	51	20
FIT II	10 mg	4432/ 48	$\leq - 1,6$	0	44	21	12
FOSIT	10 mg	1908/ 12	$\leq - 2$	NA	NA	NA	47

FIT I - Fracture Intervention Trial. *Black D.M., et al., Lancet, 1996*

FIT II - Fracture Intervention Trial. *Cummings S.R., JAMA, 1998*

FOSIT - Fosamax International Trial. *Pols HA et al. Osteoporos Int., 1999*

Risedronato

Estudo	Dose diária	N/ Tempo (meses)	T- Score	Fx (%)	Redução do Risco Fx		
					Vertebral	Quadril	NV
VERT- NA	5 mg	2458/ 36	- 2,4	100	41/ 65%	NA	39%
VERT- MN	5 mg	1226/ 36	- 2,8	100	49/ 61%	NA	33%
HIP	2,5; 5 mg	5445/ 36 3886/ 36	≤ - 3 + FR ou ≤ - 4 ou FR+	38 44	NA	40% 60% NS	20%

VERT - NA (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy - North America). *Harris, S.T. et al., JAMA, 1999*

VERT- MN (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy - Multinational). *Reginster J. et al., Osteoporos Int, 2000*

HIP (Hip Intervention Program) Study. *McClung M.R., N. Engl. J Med., 2001*

Ibandronato

Estudo	Dose	N/ tempo (meses)	T-Score	Fx (%)	Redução do Risco Fx (%)		
					Vertebral	Quadril	NV
BONE	2,5 mg/ dia 20 mg (intermitente)	2946/ 36	≤ - 2	100	49/ 62%-	Post-hoc (T-score CF < -3) NA	
MOBILE	150 mg/ mês 2,5 mg/ dia	1609/ 24	- 5 a - 2,5	46	-	-	
DIVA	3 mg/ 3 meses 2 mg/ 2 meses	1395/ 24	≤ - 2,5	ND	NA	NA	NA

BONE - Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture in North America and Europe. *Chestnut I.C., JBMR, 2004*

MOBILE - Monthly Oral Ibandronate in Ladies. *Emkey R. et al. Ann Rheum Dis, 2006.*

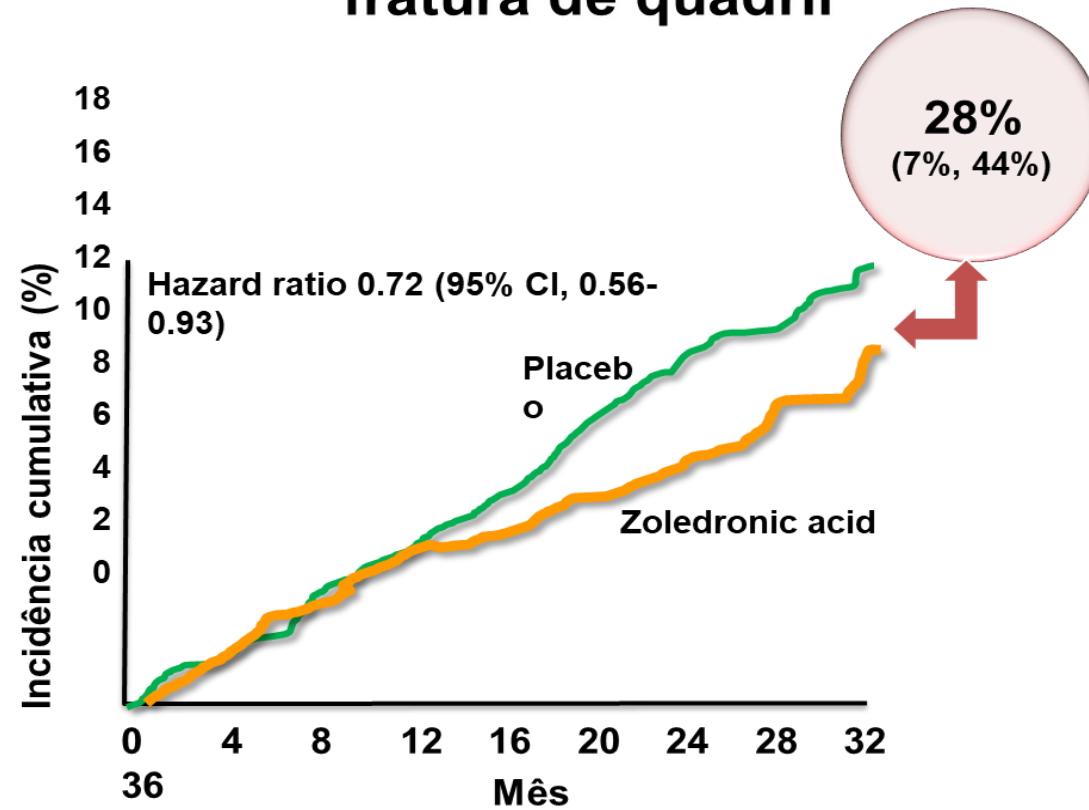
DIVA - Dosing IntraVenous Administration. *Delmas P. Arth & Rheum, 2006*

Ácido Zoledrônico

Estudo	Dose	N/ tempo (meses)	T-score	Fx (%)	Redução do Risco Fx (%)		
					Vertebral	Quadril	NV
HORIZO N	5 mg/ ano, EV	7736/ 36	≤ -2,5 CF	63	77	41	25

HORIZON - Pivotal Fracture Trial. Black D., *ASBMR*, 2006.

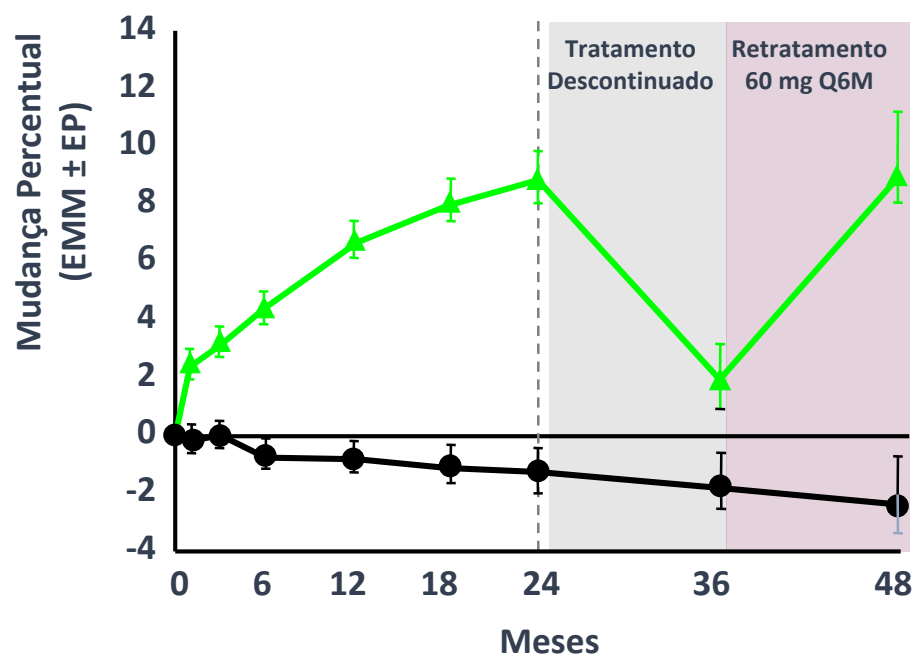
Redução da mortalidade após fratura de quadril



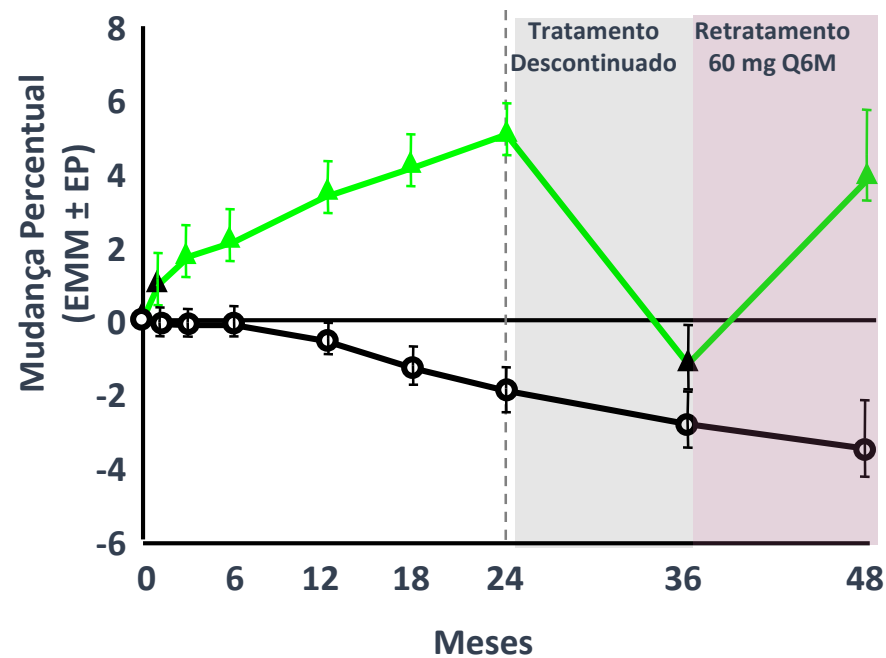
Denosumabe - Retratamento

○ Placebo
▲ 30 mg Q3M

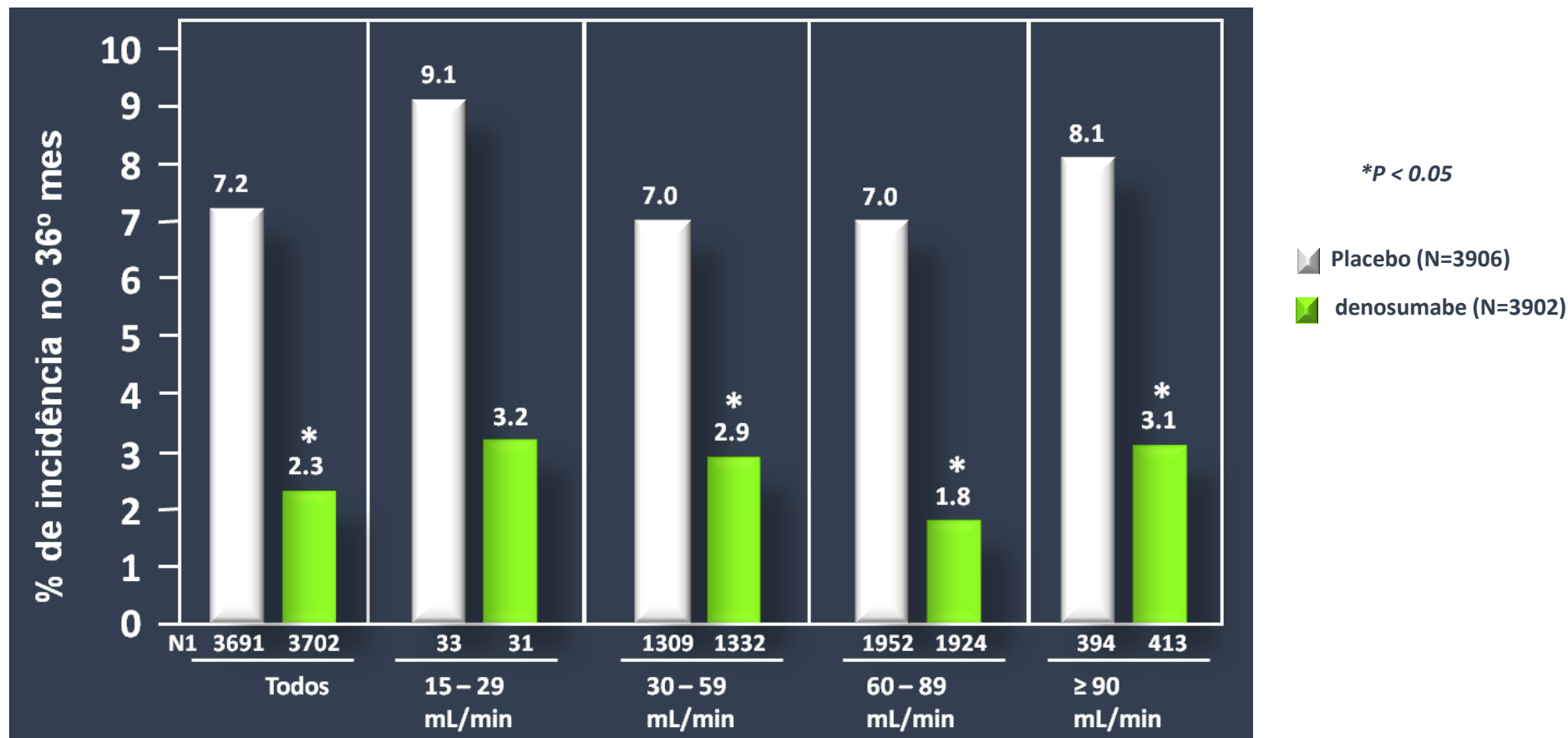
Coluna Lombar



Fêmur Total



Incidência de nova fratura vertebral em 36 meses de acordo com a clearance basal de creatinina

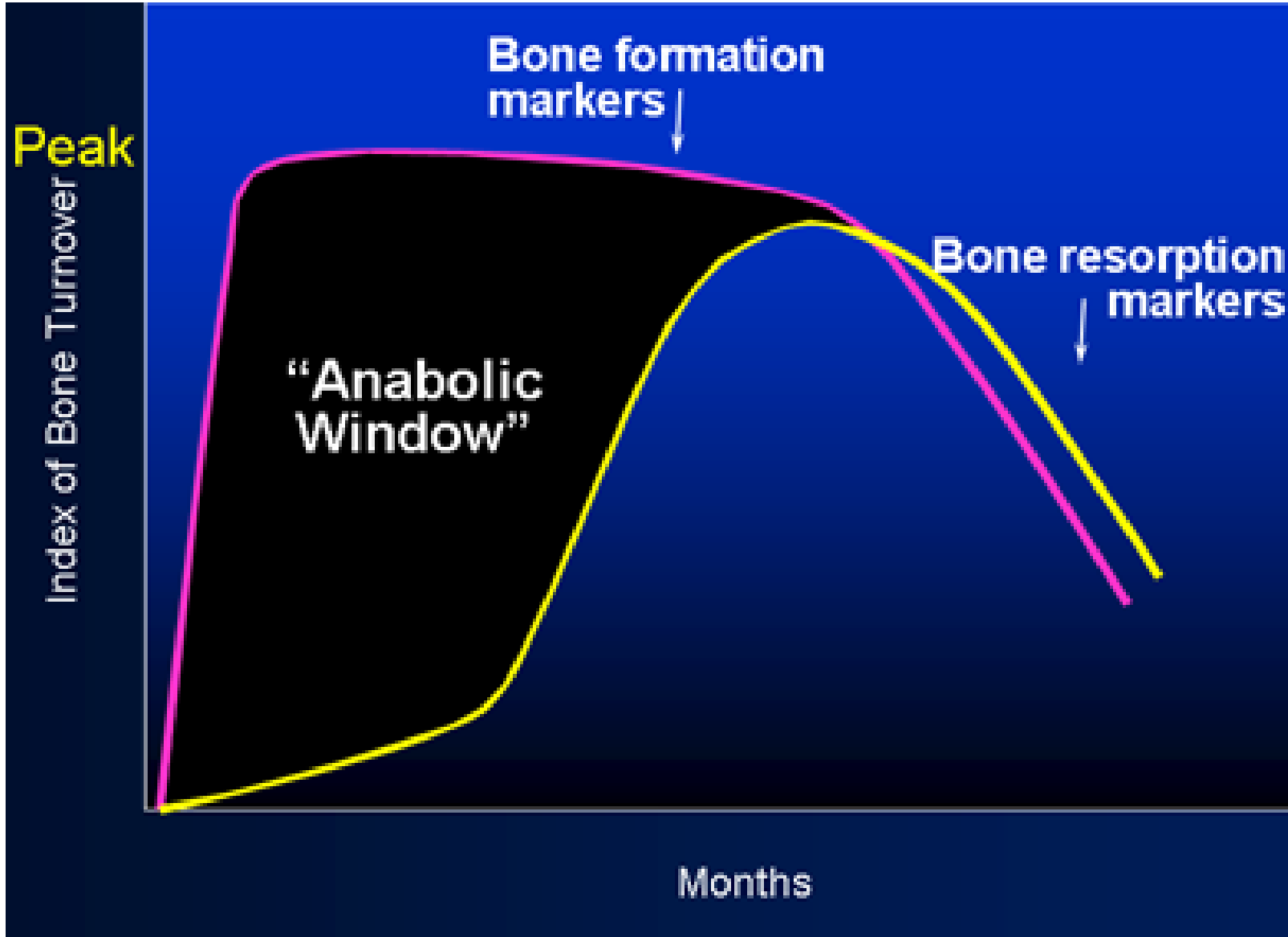


N = número de pacientes randomizados;

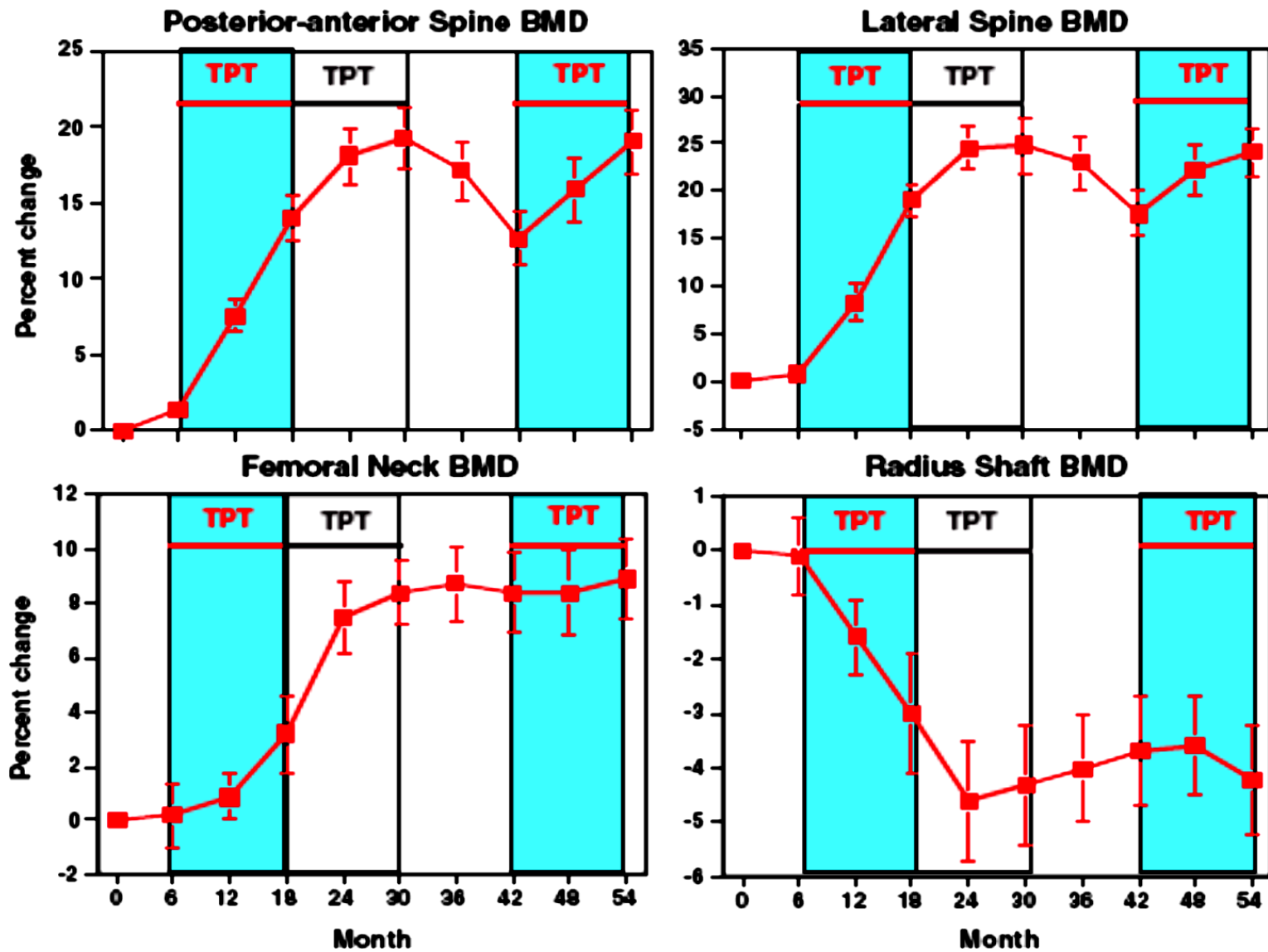
N1= número de pacientes submetidos a avaliação durante o período da análise;

Não houve pacientes com CrCl < 15 mL/min.

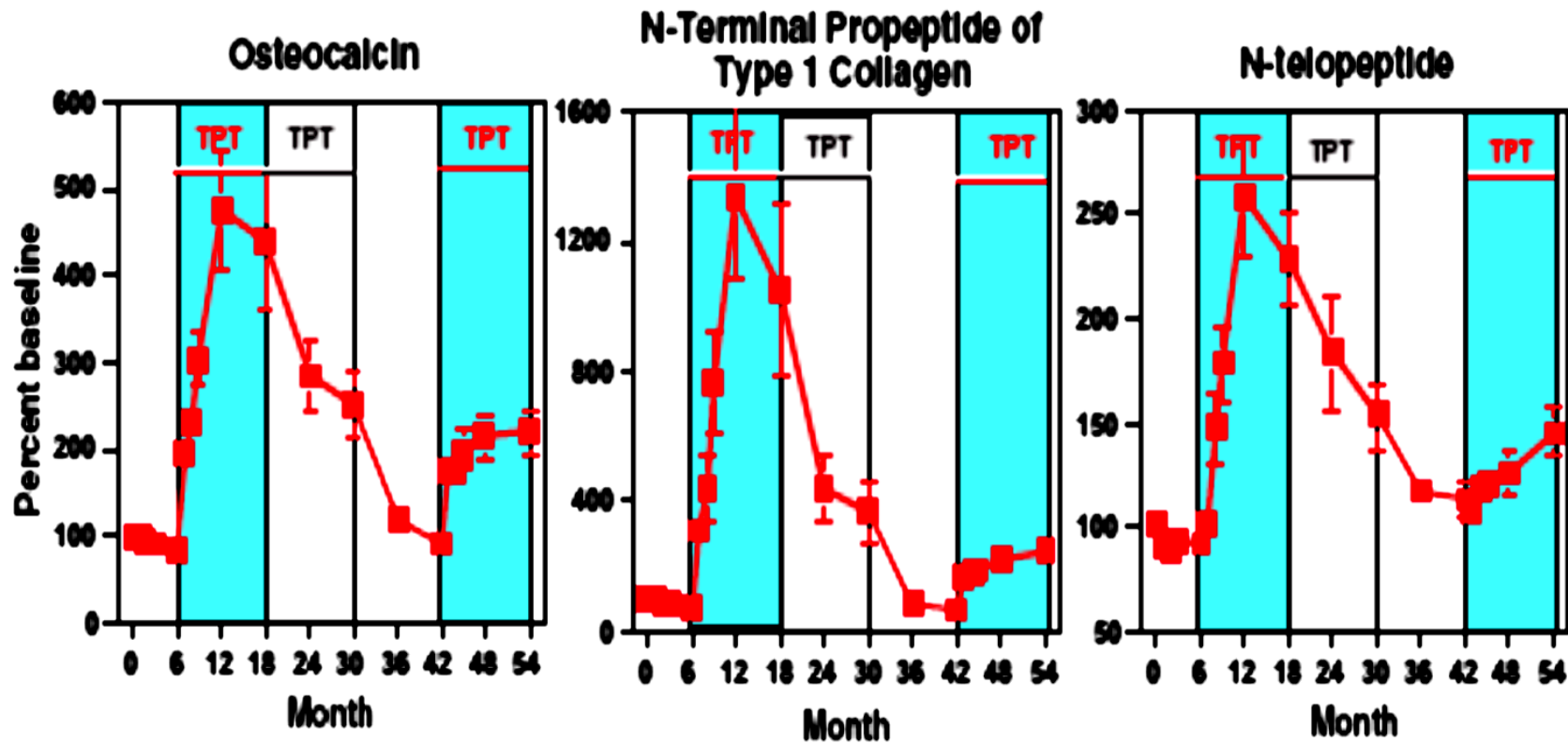
"Janela de Ação" anabólica do PTH



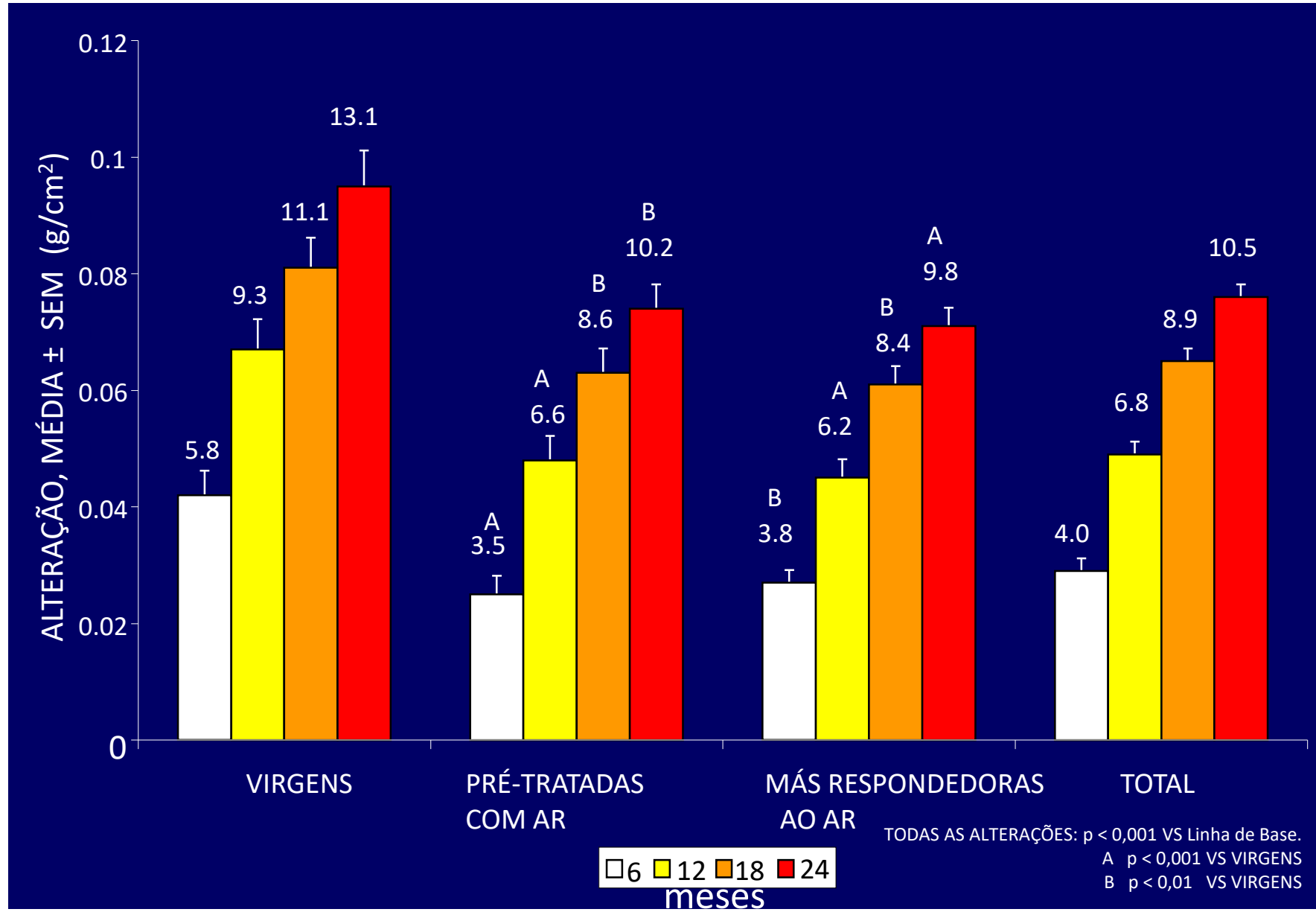
Teriparatida: "re-tratamento"



Teriparatida: “re-tratamento”



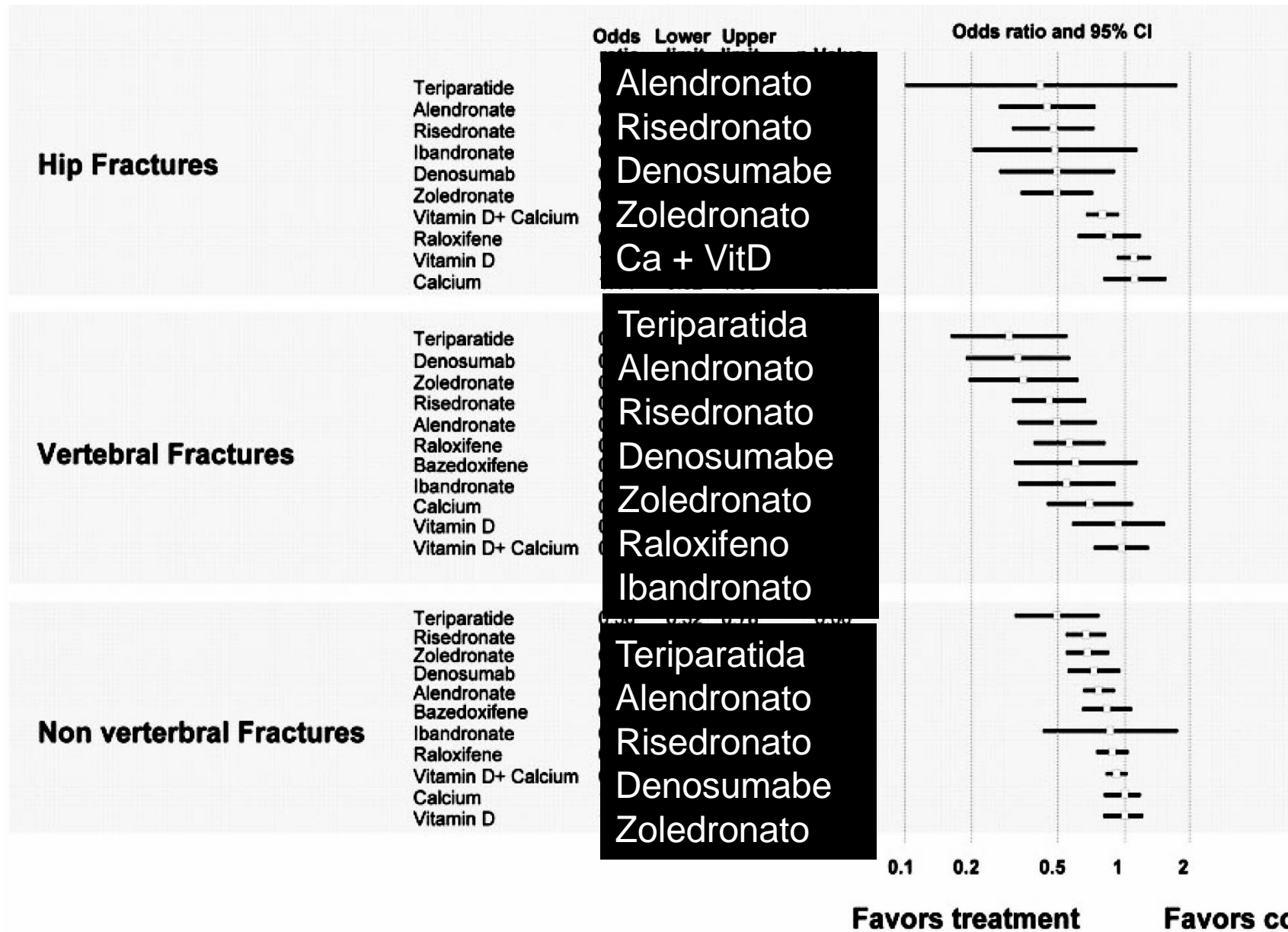
EUROFORS Tratamento de 2 Anos com TPTD: DMO da Coluna Lombar



Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

**116 estudos – 139.647 pacientes com \pm 64 anos
86% mulheres e 88% caucasianos
A média de tempo de “follow-up” foi 24 meses**

**Vitamina D e Cálcio dados separadamente não
reduziram o risco de qualquer fratura!**



Redução significativa do risco de fratura em Homens

Vertebral:

- Alendronato (2000, N Engl J Med 343:604–610)
- Risedronato (2006, Lepr Rev 77:147–153)
- Denosumabe (2009, N Engl J Med 361:745–755)

Vertebral e não vertebral:

- Risedronato (2009, Rheumatol Intern 29:311–315)

Quadril:

- Risedronato (Arch Intern Med 165:1743–1748)

Obrigado!
dalisbor.endocrino@gmail.com

