



Catarina Ambrósio

Reumatologista do Centro
Hospitalar do Baixo Vouga,
Aveiro

O seu uso [dos Análogos da GnRH] deve, pois, ser considerado um factor de risco major para a ocorrência de osteoporose

Osteoporose Iatrogénica Não Cortisónica

São vários os fármacos que podem interferir com o metabolismo ósseo condicionando uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com ou sem repercussão sobre o risco de fractura.

Se o uso de corticosteróides é reconhecidamente associado a uma diminuição da DMO e aumento do risco de fracturas, outros medicamentos podem estar também envolvidos neste processo. No presente artigo apresenta-se uma revisão da literatura disponível sobre a evidência do efeito nefasto destes fármacos sobre o osso.

O GEODOM (Grupo de Estudo da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas da Sociedade Portuguesa de Reumatologia) encontra-se neste momento a preparar novas *guidelines* sobre osteoporose, onde este tema será igualmente focado.

Análogos da GnRH

Estes fármacos são usados frequentemente no tratamento de neoplasias hormono-dependentes (próstata e mama) e em situações graves de endometriose, condicionando um estado de hipogonadismo iatrogénico. Vários estudos comprovam que o seu uso em homens com neoplasia prostática se relaciona com uma diminuição significativa dos valores de DMO, elevação dos marcadores de reabsorção óssea e elevação do risco de fractura aos cinco anos, sobreponível ao dos indivíduos sujeitos a orquidectomia. Também em mulheres com neoplasia da mama e/ou endometriose a sua utilização prolongada condiciona diminuição significativa dos valores de DMO.

O seu uso deve, pois, ser considerado um factor de risco *major* para a ocorrência de osteoporose.

Inibidores da aromatase (IA)

Os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozole e letrozole), usados como terapia coadjuvante nas neoplasias da mama em mulheres com receptores de estrogénio positivos, impedem a acção desta enzima na

conversão de androgénios em estrogéneos reduzindo os níveis circulantes destes últimos e, consequentemente, causando um efeito deletério sobre a massa óssea.

Estudos comparativos destes fármacos com o tamoxifeno revelaram uma incidência superior de fracturas, com significância estatística, não havendo no entanto dados sobre a possível recuperação da massa óssea após o final do tratamento.

Um estudo demonstrou eficácia do ácido zoledrónico na prevenção da perda de massa óssea induzida pelos IA.

O uso dos IA deve, pois, ser considerado com um factor de risco *minor* para a presença de osteoporose.

Heparina

A heparina é um co-factor de estimulação osteoclástica, acreditando-se que se possa associar a um aumento do risco de osteoporose. Vários *case reports* e pequenas séries em grávidas sob heparina mostraram diminuição significativa da DMO com recuperação de valores no pós-parto. Um estudo observacional comparativo entre a heparina de baixo peso molecular *versus* heparina clássica não mostrou diferenças entre os dois grupos de heparinas. O seu uso crónico deve ser considerado um factor de risco *minor* para a presença de osteoporose.

Suplementos de cálcio, vitamina D e fármacos anti-reabsortivos podem ser usados, embora sem evidência clínica robusta, nos casos de terapêutica crónica.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas, usadas como antidiabéticos orais, são responsáveis por um aumento da adiposidade da medula óssea, com redução da actividade osteoblástica e, paralelamente, redução da actividade da aromatase, alterando a produção de estrogénio e aumentando a reabsorção óssea. A nível laboratorial, verifica-se ainda uma redução dos marcadores de formação óssea (fosfatase

alcalina e paratormona - PTH). O seu uso prolongado (superior a 12 meses) provou estar associado a um aumento do risco de fracturas em mulheres com *diabetes mellitus* tipo 2, especialmente nos membros inferiores e em localizações pouco habituais, mas não em homens.

Recomenda-se, pois, que não se inicie uma terapêutica com tiazolidinediona em mulheres com outros factores de risco fracturário.

Terapêutica crónica com inibidores da bomba de protões

O uso de inibidores da bomba de protões tem sido apontado como uma das causas de osteoporose iatrogénica, devido à diminuição de absorção do cálcio da dieta, pela redução da acidez gástrica induzida por estes fármacos. Uma meta-análise recente revelou um aumento discreto do risco de fractura nos usuários de inibidores da bomba de protões, mas só na presença de um outro factor de risco para osteoporose. Sugere-se, pois, precaução no uso destes fármacos, devendo ser usados quando estritamente necessários, na menor dose possível e com vigilância clínica de outros factores de risco. Perante a necessidade da sua utilização, e na presença de outros factores de risco, sugere-se suplementação com cálcio e vitamina D.

Levotiroxina

A nível terapêutico, a levotiroxina é usada para conduzir à supressão, parcial ou total, da hormona tireoideestimulante (TSH). Em doses parciais, como forma de reposição, não mostrou influência no metabolismo ósseo; no entanto, em doses supressoras, como as usadas nas neoplasias papilares e foliculares da tiróide, em mulheres pós-menopáusicas, verificou-se uma associação com a perda de massa óssea de 0,91%/ano. Não estão disponíveis dados em relação à incidência de fracturas.

Antiretrovirais

A prevalência de osteoporose é superior em doentes com vírus da imunodeficiência

humana (VIH) comparativamente aos grupos controlo VIH negativos. A etiopatogenia desta situação parece ser multifactorial, relacionada com factores de risco tradicionais [tabaco, álcool, baixo índice de massa corporal (IMC)], frequentemente presentes nestes doentes, elevação de citocinas inflamatórias como o TNF α e IL-6 nos casos crónicos de doença e mesmo, segundo indicam estudos recentes, com a terapêutica antiretroviral.

Estudos experimentais demonstraram que os inibidores análogos nucleosídeos da transcriptase reversa e os inibidores das proteases interferem com o ambiente ósseo. No caso particular dos inibidores das proteases, eles bloqueiam a sinalização do RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), reduzindo a actividade do calcitriol e inibindo a diferenciação osteoblástica. Apesar da escassez de estudos de qualidade disponíveis na literatura, salienta-se um artigo de revisão onde se demonstrou haver uma diferença superior a 3% na DMO no colo do fémur de mulheres HIV-positivas sob anti-retrovirais (ART) sem diferenças na DMO da coluna lombar, sendo que outros estudos mostraram que o tipo de terapêutica não parece determinar a diferença na prevalência de osteoporose.

Assim, sugere-se rastreio com DEXA das mulheres HIV positivas e pós-menopáusicas e nos homens HIV positivos com > 50 anos. Todos eles devem realizar doseamento da vitamina D e DEXA antes de tratamento com ART e vigilância do fósforo e função renal nos primeiros dois anos de tenofovir. O tratamento deve ser instituído se $T\text{-score} < -2,5$.

Anticonvulsivantes

O risco de fractura em doentes com epilepsia é 2-6 vezes superior que na população geral sendo que 35% das fracturas surgem durante uma crise convulsiva.

A fenitoina, o fenobarbital e a carbamazepina têm um efeito directo no osso, através da sua acção sobre o CYT P450 condicionando aumento do catabolismo da vitamina D,

O uso de inibidores da bomba de protões tem sido apontado como uma das causas de osteoporose iatrogénica, devido à diminuição de absorção do cálcio da dieta

O risco de fractura em doentes com epilepsia é 2-6 vezes superior que na população geral sendo que 35% das fracturas surgem durante uma crise convulsiva

com diminuição da absorção de cálcio e hiperparatiroidismo secundário. Por outro lado, eles inibem a secreção de calcitonina e conduzem a uma resistência à PTH.

Na literatura encontramos vários estudos mostrando que o uso de terapêutica anticonvulsivante em politerapia aumenta o risco de fractura quando comparada com monoterapia, sendo o risco mais elevado com fenitoina e especialmente em doentes com mais de 12 anos de terapêutica. No entanto, os estudos não mostram diferenças entre fármacos indutores e não indutores do CYT P450. Uma metanálise recente revelou decréscimo na DMO da coluna lombar de -0,38% e -0,56% na anca, redução aparentemente baixa para justificar a elevada diferença no risco de fracturas.

Perante esta situação, e embora não haja consenso na prevenção da perda de massa óssea nos doentes sob anticonvulsivantes, sugere-se suplementação com cálcio e vitamina D bem como controlo das crises convulsivas.

Diuréticos da ansa

Os diuréticos da ansa podem afectar os valores de massa óssea pela acção a nível renal, com o aumento da excreção de cálcio e alterando o ritmo diurno de secreção da PTH. Um estudo em mulheres pós-menopáusicas revelou que o seu uso, por mais de cinco anos consecutivos, aumenta o risco de qualquer fractura e também da anca isoladamente. No entanto, os resultados contraditórios da Women's Health Initiative Observational Study levam-nos a afirmar que são necessários mais estudos para avaliar o efeito nocivo destes fármacos sobre o metabolismo ósseo.

Metotrexato

O metotrexato é um antimetabolito que actua por inibição competitiva da dihidrofolato reductase, uma enzima que reduz o ciclo dihidrofólico a tetrahidrofólico no processo de síntese do DNA e replicação celular, bem como inibindo a síntese de anticorpos. É frequentemente usado no âmbito da reumatologia, como fármaco modificador da actividade da doença, em doses baixas de 5-25 mg/semana e no tratamento de neoplasias, como agente quimioterápico em doses mais elevadas (100-1000mg/m²).

O seu efeito sobre o osso parece ser dose-dependente sendo que, em doses baixas, não mostrou alteração nos valores de DMO,

mas, em doses elevadas, como as usadas no tratamento de neoplasias, provou um aumento de risco fracturário e dores ósseas.

Inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS)

O efeito dos ISRS sobre a densidade mineral óssea não está ainda comprovado. Em relação ao risco de fracturas, um estudo *case-control* revelou efectivamente um aumento deste nos primeiros seis meses de tratamento com antidepressivos tricíclicos e inibidores selectivos da recaptação da serotonina, sendo mais acentuada nestes últimos (HR 2,1 95% CI 1,3-3,4), dose-dependente. No entanto, verificou-se uma preferência da prescrição pelos ISRS em doentes idosos, pelos acentuados efeitos anticolinérgicos dos tricíclicos. Assim, o efeito real dos ISRS está ainda por documentar, especialmente pelo facto de, neste grupo particular de doentes idosos, coexistirem outros factores de risco fracturário.

Tamoxifeno

O tamoxifeno, frequentemente usado como terapêutica coadjuvante no tratamento de neoplasias da mama, exerce sobre o osso um efeito paradoxal e dependente dos níveis de estrogénio da população-alvo. Assim, e apesar da sua actuação como agonista parcial do estrogénio, ele condiciona nas mulheres pré-menopáusicas um efeito deletério sobre a DMO, presumivelmente devido ao efeito mais fraco sobre o osso do que o observado com os estrogénios endógenos. Num estudo controlado *versus* placebo, a perda média aos três anos da DMO da coluna lombar em mulheres pré-menopáusicas sob tamoxifeno foi de 1.4% comparativamente a um ganho de 0.2% /ano das mulheres sob placebo ($p < 0.001$).

Nas mulheres pós-menopáusicas o tamoxifeno apresenta um efeito contrário, com um aumento de DMO de 1.2% na coluna lombar ($p < 0.005$) e 1.7% na anca ($p < 0.001$) comparativamente ao grupo placebo.

Em face destes dados, torna-se cada vez mais importante uma recolha cuidada da história medicamentosa dos doentes já que, embora muitos destes fármacos não estejam ainda considerados como factores de risco nas *guidelines* disponíveis, nem integrados na avaliação de risco fracturário com a ferramenta FRAX, eles podem ser causa de osteoporose iatrogénica e de aumento do

Tabela 1

	Diminuição da DMO	Aumento do risco de fractura
Análogos da GnRH	+	+
Inibidores da aromatase	+	+
Heparina	+	nd
Tiazolidinedionas	nd	+ *
Inibidores da bomba de protões	nd	+/- #
Levotiroxina	+ §	nd
Antiretrovirais	+/-	nd
Anticonvulsivantes	+/-	+
Diuréticos da ansa	nd	+
Metotrexato	nd	+ ^u
Inibidores selectivos da recaptação da serotonina	nd	+/-
Tamoxifeno	+ ♦	nd

nd – dados não disponíveis

* Especialmente nos membros inferiores e em localizações pouco habituais

Só na presença de um outro factor de risco para osteoporose

§ Em doses supressoras em mulheres pós-menopáusicas

□ Em doses elevadas

♦ Em mulheres pré-menopáusicas

risco fracturário. Nalguns casos, como já foi referido, são necessários mais estudos para que se estabeleça uma efectiva correlação entre o aumento do risco de fractura e uma perda de massa óssea. ■

Referências Bibliográficas

- Kanis JA et al European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women ESCEO 2008
- Van Staa, TP, Leufkens HG, Cooper C: The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporosis Int 2002; 13:777-787.
- Geddes DM: Inhaled corticosteroids: benefits and risks. Thorax 1992; 47:404-407.
- Shahinian et al, Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. / Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3656-3661.
- Mittan et al Shahinian VB, Kuo YE, Ereman JL, Goodwin JS: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2005; 152:154-164.
- Eernandez H et al.: One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double blind trial. Human Reprod 2004; 19:1465-1471.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, et al.; the ATAC Trialists Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365:60-62
- Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al.: Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. / Clin Oncol 2007; 25:829-836.
- Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG: The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. Thromb Res 2007
- Yoon K, Loke MBBS MD, Sonal Singh MD MPH, Curt D, Furberg MD PhD. Long term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis; 2009 180(1): 32-39
- National Institute for health and Clinical Excellence. GC66 diabetes – type 2 up-date: NICE guidelines. London (UK): The Institute; 2008. Available: www.nice.org.uk/Guidance/CG66/NiceGuidance/pdf/English (accessed 2008 Jul 13)
- Corley et al. Gastroenterology. 2010 Jul;139(1):93-101. Epub 2010 Mar 27. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients.
- Yu Elaine W, Bauer S. R., Bain P, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a Meta-analysis of 11 international studies. 2011; The Am J Med, vol 124(6): 519-526
- Greenspan SL, Greenspan FS: The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med 1999;130:750-758.
- Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K: Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. / Clin Endocrinol Metab 1997;82:2931-2936.
- Bone mineral density in HIV-infected women taking antiretroviral therapy: a systematic review. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54/2 133-142
- McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, Aldrovandi GM, Cardoso SW, Santana JL, Brown TT. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):937-46.
- Javier RM, Rey D. Os, infection par le VIH et antirétroviraux. Revue du rhumatisme monographies, 2011; 78:101-106
- Vestergaard P: Epilepsy, osteoporosis and fracture risk—a meta-analysis. Acta Neurol Scand 2005;112:277-286.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. Epilepsia 2004;45:1330-1337.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L: Fracture risk in patients treated with loop diuretics. / Inter Med 2006; 259:117-124.
- Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, et al Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2009; 169:132
- Minaur NJ, Kounali D, Védi S, et al.: Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. Rheumatology 2002; 41:741-749.
- Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al.: Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 2007; 167:188-194.
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA et al.: Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. J Clin Oncol 1996;14:78-84

(...) torna-se cada vez mais importante uma recolha cuidada da história medicamentosa dos doentes já que muitos destes fármacos (...) podem ser causa de osteoporose iatrogénica e de aumento do risco fracturário