

Avaliação laboratorial e densitométrica da osteoporose

Cristiano A. F. Zerbini
Maria Guadalupe B. Pippa
Paulo Roberto S. Romanelli

Densidade óssea

A prevenção da ocorrência de fraturas por osteoporose depende da identificação dos indivíduos com maior propensão a estas fraturas de tal forma que uma intervenção médica apropriada possa ser prescrita. Embora fatores de risco possam ser identificados durante a história médica, a medida de massa óssea ainda é o fator preditivo mais importante na abordagem do risco de fraturas³. Estudos prospectivos têm demonstrado que o risco relativo aumenta exponencialmente com redução da massa óssea, enfatizando, assim, a utilização da massa óssea como preditor do risco futuro de fratura¹³.

A medida da massa prediz o risco de fratura tão bem quanto a do colesterol prediz o risco de doença²⁴ ou medidas da pressão arterial predizem o risco de acidente vascular cerebral²⁴. O risco de fratura aumenta aproximadamente de 1,5 a 2,5 vezes para cada 1,0 desvio-padrão (DP) que a massa óssea de um indivíduo está abaixo da média do pico de massa óssea de um jovem saudável com idade entre 25 e 35 anos^{16,25}. O limiar de massa óssea, diagnóstico utilizado para a definição de osteoporose em indivíduos sem fratura, tem sido aceito internacionalmente após consenso da Organização Mundial de Saúde^{12,20}. A massa óssea de uma mulher branca que está além de 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea médio normal ($T < -2,5$) define a presença de osteoporose porque valores abaixo desse nível incluem a maioria de indivíduos com fraturas. Cerca de 85% a 95% de mulheres brancas que têm fratura possuem massa óssea abaixo de -2,5 DP. Osteopenia é definida como nível de massa óssea inferior a -1,0 DP, porém acima ou igual a 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea ($-1 > T \geq -2,5$).

Os conceitos de osteoporose e osteopenia são baseados na comparação da medida da densidade óssea de um indivíduo com a densidade da média do pico de massa óssea de adultos jovens saudáveis, geralmente expressos como *T-scores* (ou *Z-scores* do adulto jovem)^{12,20}. *T-score* é definido como o número de DP que a massa óssea está distante da média do pico de massa óssea do adulto jovem saudável.

Embora diferentes técnicas de avaliação da massa óssea estejam disponíveis para uso clínico, a densitometria por raios X de dupla energia (DXA) tem sido a técnica mais largamente utilizada em todo o mundo⁸. A DXA tem uma excelente precisão para a monitorização

longitudinal e a exposição à radiação é baixa. Essa técnica pode ser utilizada para medir a massa óssea na coluna, no punho, no quadril e no esqueleto total. Outros procedimentos, como a tomografia computadorizada (QCT) e o ultra-som são, no momento, menos utilizados na prática clínica²³.

A indicação da densitometria óssea foi bem definida em quatro situações¹¹: a) deficiência de estrógeno; b) suspeita de osteopenia na radiografia; c) hiperparatireoidismo primário assintomático; d) terapêutica com glicocorticóides. Atualmente há um consenso de que o *screening* da população adulta feminina para detectar pacientes de alto risco a fim de se selecionar um tratamento para reduzir fraturas é efetivo do ponto de vista econômico e resulta em ganho social^{17,21}. A utilização da DXA para a identificação de pacientes com alto risco de osteoporose auxilia sobremaneira o médico no momento de tomar medidas preventivas e/ou curativas¹⁸.

A decisão da escolha do local do esqueleto a ser medido baseia-se no conhecimento dos efeitos de uma determinada patologia sobre os ossos. Por exemplo, na administração terapêutica continuada de glicocorticóides, o maior efeito deletério sobre os ossos será observado na coluna vertebral devido à perda preferencial de osso trabecular, tornando esse o local de escolha para a medição¹⁵. No hiperparatireoidismo, o osso cortical é o mais afetado, portanto, a região proximal do fêmur seria a mais indicada¹⁹. Na avaliação da osteopenia primária, antes dos 70 anos de idade, a perda de osso trabecular é mais acelerada, o que equivale dizer que nos primeiros anos após a menopausa, a perda de massa óssea é mais facilmente observada na coluna vertebral¹. Após os 70 anos, a perda de osso cortical acentua-se tornando a medida da massa óssea em qualquer local do esqueleto igualmente útil¹⁴. Na grande maioria das situações clínicas a densitometria óssea é solicitada seriadamente com um intervalo mínimo de 1 ano¹⁰. A maior exceção a essa regra é o tratamento com glicocorticóides no qual, devido à perda mais rápida da massa óssea, a densitometria pode ser repetida após 6 meses da medida inicial²².

Ao observar os resultados da densitometria óssea, o clínico deve avaliar apropriadamente o significado de uma mudança. A precisão de uma medida é geralmente expressa como o coeficiente percentual de variação, ou seja, o quanto pode variar ao acaso, independente da real alteração biológica do paciente. Embora a DXA tenha excelente precisão, o coeficiente percentual de variação não é zero. Na prática clínica, uma alteração da densidade óssea deve ser igual ou

maior que 2,8 vezes o coeficiente de variação da técnica utilizada para ser considerada significativamente. Para medidas da coluna vertebral, aparelhos DXA têm um coeficiente de variação de 1,5% a 2,0%, portanto é necessária uma alteração de 4,2% a 5,6% entre as densitometrias para se atingir um grau de significância. Para a região proximal do fêmur o coeficiente de variação é de 2% a 3% e, portanto, uma alteração significativa deve estar entre 5,6% a 8,4%. Há uma variabilidade entre os equipamentos utilizados que reduz em muito a precisão e torna difícil comparar exames realizados em diferentes máquinas, mesmo que sejam do mesmo fabricante. Uma vez realizada a primeira densitometria é aconselhável que o paciente seja seguido longitudinalmente com exames realizados no mesmo aparelho utilizado no exame inicial^{1,23}.

Marcadores bioquímicos

O tecido ósseo é metabolicamente ativo sendo continuamente remodelado. Esse processo de remodelação óssea é mediado pela atividade de duas linhagens celulares: os osteoblastos e os osteoclastos. A formação do osso realizada pelos osteoblastos e a reabsorção realizada pelos osteoclastos estão intimamente relacionadas e a manutenção da estrutura e de função do esqueleto dependem desse acoplamento.

Avanços recentes na caracterização de componentes da matrix óssea resultaram no desenvolvimento de marcadores bioquímicos capazes de caracterizar tanto a formação quanto a reabsorção ósseas e, portanto, detectar possíveis desequilíbrios no processo de remodelação. Geralmente os marcadores da formação óssea são detectados no soro e os marcadores da reabsorção óssea, na urina.

Marcadores bioquímicos da formação óssea

Os marcadores da atividade dos osteoblastos que estão melhor estabelecidos são a fosfatase alcalina e a osteoclastina. Ambos são proteínas secretadas pelos osteoblastos durante o processo de síntese da matriz óssea

A fosfatase alcalina é facilmente medida por técnicas automatizadas padronizadas. Em indivíduos normais com taxas normais de remodelação óssea e função hepática normal, apenas cerca de 50% da fosfatase alcalina sérica total deriva do osso; os outros 50% são pacientes de origem hepática e pequenínissimas quantidades deriva-

das do intestino e outros órgãos. Embora de grande valor em patologias em que há excessivo aumento da remodelação óssea, como na doença de Paget, a determinação sérica da fosfatase alcalina perde seu valor discriminativo na osteoporose, em que a remodelação óssea não é tão acentuada. Com o desenvolvimento recente de um radioimunensaio para a determinação da fração óssea da fosfatase alcalina, um novo interesse foi despertado para esse marcador mais específico.

A osteocalcina é uma proteína sintetizada especificamente pelos osteoblastos sendo composta por 49 aminoácidos. Em princípio é um marcador sensível e específico da formação óssea, porém ainda existem problemas relacionados à sua medição. O ensaio utilizado deve dectar a molécula intacta para refletir osteoblástica com especificidade e, devido à labilidade da osteocalcina, a amostra de soro deve ser imediatamente congelada a -20°C. A osteocalcina é excretada pelos rins e qualquer problema renal, por mais suave que seja, pode comprometer a duração causando aumento do nível sérico não relacionado ao metabolismo ósseo.

Recentemente outros marcadores da formação óssea têm sido descritos. Os peptídios do pró-colágeno tipo 1 são de interesse clínico, levando se em conta que 90% do colágeno ósseo é do tipo 1. Os peptídios do final carboxil (C) assim como os peptídios do final amino (N) da molécula de pró-colágeno clivados durante a síntese do colágeno podem ser medidos no soro por radioimunensaios. O peptídio C terminal (PICP) tem sido mais estudado. Como o colágeno da pele, tendões e vasos também é do tipo 1, o PCIP perde em especialidades.

Marcadores bioquímicos da reabsorção óssea^{5,7}

A reabsorção determinada pela atividade do osteoclasto pode ser avaliada pela medida da excreção de cálcio e da hidroxiprolina, ambos componentes da matriz mineral e protéica respectivamente.

A medida do cálcio urinário é realizada em 24 horas, sendo um exame simples e pouco dispencioso. Sua avaliação é particularmente importante nos indivíduos idosos, nos quais a absorção intestinal de cálcio está prejudicada devido à deficiência na síntese de vitamina D.

A hidroxiprolina é um aminoácido bastante freqüente na composição do colágeno e sua urinária reflete em parte a reabsorção da matriz óssea. Mais recentemente a dosagem da hidroxiprolina na urina de 24 horas foi substituída pela dosagem desse aminoácido na urina colhida durante 2 horas após jejum de 10 horas. A expressão da hidroxiprolinúria como uma taxa em relação à excreção de creatinina (hidroxiprolina/creatinina) deve ser ajustada de acordo com o tamanho do corpo e também o tempo de colheita da urina. Alguns problemas, entretanto, dificultam a interpretação da excreção urinária de hidroxiprolina. Alguns alimentos são ricos em hidroxiprolina, como a gelatina, a carne e os sorvetes e sua metabolização provoca excreção urinária do aminoácido, tornando confusa a avaliação da hidroxiprolina derivada do osso. Jejum de 10 horas reduz substancialmente esse problema, porém permanecendo certo grau de variabilidade, tornando essa medida pouco específica. Da mesma forma, outras fontes de hidroxiprolina, como a pele, a elastina e componentes do complemento como o C1q, podem diminuir ainda mais a especificidade da hidroxiprolinúria. As dificuldades inerentes à dosagem de hidroxiprolina podem ser ultrapassadas pela medida urinária de glicosídeos da hidroxilisina porque há maior proporção de galactosil hidroxilisina para glucosil galactosil hidroxilisina no osso. A medida de glicosídeos na urina tem a vantagem de não depender de dieta, porém a metodologia empregada ainda é pouco utilizada devido à sua complexidade.

A fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP) é um marcador mais específico da atividade osteoclástica que pode ser medido no plasma, porém é pouco utilizado devido à falta de sensibilidade.

Atualmente muito interesse foi despertado pela excreção urinária dos *cross-links* de colágeno, piridinolina e deoxipiridinolina, como medida da reabsorção óssea. A piridinolina existe em vários tecidos, além de na cartilagem e no osso, porém a deoxipiridinolina está presente apenas no colágeno ósseo sendo, portanto, bastante específica. Esses metabólitos são independentes da dieta e podem ser colhidos numa amostra urinária ao acaso, porém o resultado é expresso como uma taxa em relação à creatinina urinária, a exemplo do que é feito com a hidroxiprolina.

Há um consenso de que os marcadores urinários da reabsorção óssea são mais confiáveis como indicadores do processo de remodelação do que os marcadores séricos da formação óssea.

A perda óssea em mulheres na pós-menopausa pode ser indiretamente avaliada pelo uso de marcadores bioquímicos. Há um aumento de 30% a 100% nos níveis dos marcadores de formação e reabsorção óssea após o início da menopausa e um retorno aos níveis pré-meno-

pausa após a instituição da terapêutica da reposição hormonal. Quando marcadores da formação e reabsorção são usados, pode-se prever de 60% a 70% da variabilidade da massa óssea². Embora esses resultados sejam encorajadores, ainda há dúvidas sobre a possibilidade do uso desses marcadores para a identificação de um "perdedor rápido" na clínica diária. Alguns estudos levantam a possibilidade que estes marcadores possam ser preditores de fraturas da região proximal do fêmur^{4,9}.

Referências Bibliográficas

1. CHRISTIANSEN, C. - Postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 9(S1):S47-S51, 1994.
2. CHRISTIANSEN, C. *et al.* - Screening procedure for women at risk of developing postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1: 35-40, 1990.
3. CUMMINGS, S.R.; NEVITT, M.C.; BROWNER, W.S.; *et al.* - Risk factors for hip fracture in White women. *N Engl J Med* 332: 767-773, 1995.
4. DAELE, P.L. A.; VAN *et al.* - Case-control analysis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: the rotterdam study. *BMJ* 1996; 482-483, 1996.
5. DELMAS, P.D. - Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. *Bone* 13: S17-S21, 1993.
6. DEMERS, L.M.; KLEEREKOPER, M. - Recent advances in biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 40:1994-1995, 1994.
7. FLEDELIUS, C. RISS, B.J.; OVERGAARD, K.; CHRISTIANSEN, C. - The diagnostic validity of urinary free pyridinolines to identify women at risk of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 54: 381-384, 1994.
8. FOGELMAN, I.; RYAN, P. - Measurement of bone mass. *Bone* 13: S23-S28, 1992 (suppl 1).
9. GARNERO, P; *et al.* - Can markers of bone turnover predict hip fractures in elderly women? The Epidos Study. *J Bone Miner. Res* 10: S140, 1995.
10. HE, Y-F; ROSS, P.D.; DAVIS, J.W.; *et al.* - When should bone mass measurement be repeated? *Calcif Tissue Int* 55: 243-248, 1994.
11. JOHNSTON, C.C. JR.; SLEMENDA, C.W.; MELTON, L.J. III - Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 324:1105-1109, 1991.
12. KANIS, J.A.; MELTON, L.J. III; CHRISTIANSEN, C.; *et al.* - The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137-1141, 1994.
13. MELTON, L.J. III; ATKINSON, E.J.; O'FALLON, W. M.; *et al.* - Long-term fracture risk prediction with bone mineral measurements made at various skeletal sites. *J Bone Miner Res* 6(S1):S136, 1991.
14. MELTON, L. J. III; CHRISCHILLES, E.A.; COOPER, C.; *et al.* - Perspective: how many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 7: 1005-1010, 1992.
15. REID, I.R.; EVANS, M.C.; WATTIE, D.J.; *et al.* - Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 2: 103-105, 1992.
16. ROSS, R.D.; GENANT, H.K.; DAVIS, J.W. *et al.* - Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporosis Int* 3:120-126, 1993.
17. ROSS, P.D.; WASNICH, R. D.; MACLEAN, C. J. *et al.* - A model for estimating the potential costs and saving of osteoporosis prevention strategies. *Bone* 9: 337-347, 1988.
18. RUBIN, S. M.; CUMMINGS, S. R. - Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Ann Intern Med* 116: 990-995, 1992.
19. SILVERBERG, S. J.; SHANE, E.; DE LA CRUZ, L.; *et al.* - Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 4: 283-291, 1989.
20. The WHO Study Group - Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Switzerland, World Health Organization, 1994.
21. TOSTESON, A.; ROSENTHAL, D.I.; MELTON, L.J.; *et al.* - Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 113: 594-602, 1990.
22. VERHEIJ, L.F.; BLOKLAND, J.A.K.; PAPAPOULOS, S.E.; *et al.* - Optimization of follow-up measurements of bone mass. *J Nucl Med* 33: 1406-1410, 1992.
23. WAHNER, H.W.; FOGELMAN, I. - *The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice.* London, UK, Mayo Foundation and Ignac Fogelman, 1994, pp 22, 23, 178-195.
24. WASNICH, R. D. - Fracture prediction with bone mass measurements, in Genant HK (ed): *Osteoporosis Update.* Berkeley, CA, University Press, 1987, pp 95-101.
25. WASNICH, R.D.; ROSS, P.D.; DAVIS, J.W.; *et al.* - A comparison of single and multi-site BMC measurements for assessment of spine fracture probability. *J Nucl Med* 30: 1166-1171, 1989.