

REVISTA BRASILEIRA DE DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS

ABOOM

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA ORTOPÉDICA DE OSTEOMETABOLISMO

ANO 18 · Nº 23 · OUTUBRO 2023

ISSN: 1983-2648

IMPACTO EM MORBIMORTALIDADE E STATUS FUNCIONAL APÓS FRATURA DE FÊMUR EM IDOSOS: SUBDIAGNÓSTICO E SUBTRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

ETODOLACO. EFICÁCIA ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA EM OSTEoarTRITE. UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NÃO SISTEMÁTICA SOBRE A SEGURANÇA GÁSTRICA, CARDIOVASCULAR, RENAL E EM ALERGIA DO ETODOLACO

DESCOMPRESSÃO ENDOSCÓPICA LOMBAR PERCUTÂNEA NO TRATAMENTO DA ESTENOSE DA COLUNA SECUNDÁRIA A FRATURAS OSTEOPORÓTICAS SUBMETIDAS PREVIAMENTE À CIMENTOPLASTIA VERTEBRAL PERCUTÂNEA: RELATO DE CASO

DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE DOENÇA PAGET NA PELVE: RELATO DE CASO

FRATURA OSTEOPORÓTICA ASSOCIADA A GESTAÇÃO – RELATO DE CASO

OSTEOPETROSE INFANTIL: RELATO DE CASO

REABORDAGEM CIRÚRGICA COM REVISÃO DE ARTROPLASTIA DE JOELHO: RELATO DE CASO

FRATURA POR FRAGILIDADE ÓSSEA EM USUÁRIO DE ESQUEMA PREP: RELATO DE CASO

METILSULFONILMETANO, COLÁGENO NÃO HIDROLISADO TIPO II E ÁCIDO HIALURÔNICO ORAL COMO OPÇÕES NUTRACÊUTICAS PARA OSTEoarTRITE. UMA REVISÃO DA LITERATURA

CHEGOU

Addera Max

CAL

REDUZ RISCO DE QUEDAS E FRATURAS⁴

ASSOCIAÇÃO DE **CÁLCIO + VITAMINA D**

3X

MAIS RÁPIDO^{*2,3}
MAIS EFICIENTE^{*2,3}
MAIS CONCENTRADO^{1}**



Dose diária

Posologia: 1 comprimido ao dia¹

Suplementação ideal para⁵:

Idosos
Pacientes com osteoporose
Pacientes com fraturas
Pacientes com má absorção

^{*} Quando comparado ao colecalciferol.

^{**} Addera Max Cal é 3x mais concentrado comparado ao Addera D3 400 UI.

Addera Max

3X

MAIS RÁPIDO^{*1,2}
MAIS EFICIENTE^{*1,2}
MAIS CONCENTRADO^{**3-5}

- ✓ Forma **mais biodisponível** da Vitamina D^{*1}
- ✓ **Mais rápido** no aumento dos níveis séricos^{*1}
- ✓ Melhor **absorção**⁶
- ✓ **Não necessita** de metabolização hepática^{1,7}
- ✓ Meia-vida circulante **mais longa**^{*8}
- ✓ **Atinge Platô: sobe os níveis e mantém**¹



*Quando comparado ao colecalciferol **Addera Max / Addera Max Imunidade / Addera Max Cal é 3x mais concentrado comparado ao Addera D3 400UI

Referências bibliográficas: 1. Graeff -Armas LA, Bendik I, Kunz I, et al. Supplemental 25-hydroxycholecalciferol is more effective than cholecalciferol in raising serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older adults. J Nutr. 2020;150(1):73-81. 2. Navarro-Valverde C, Sosa-Henriquez M, Alhambra-Expósito MR, et al. Vitamin D3 and calcitriol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-208. 3. Cartonagem do produto Addera Max Cal. 4. Cartonagem do produto Addera Max Imunidade. 5. Cartonagem do produto Addera Max. 6. Vaes AMM, Tieland M, de Regt MF, et al. Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. Clin Nutr. 2018;37(3):808-814. 7. Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martín R, Pludowski P. Treatment of vitamin D deficiency with calcifediol: efficacy and safety profile and predictability of efficacy. Nutrients. 2022;14(9):1943. 8. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. Eur J Clin Nutr. 2020 Nov;74(11):1493-1497. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1.

Addera Max, Addera Max Cal e Addera Max Imunidade são alimentos isentos de registro de acordo com a RDC 27/2010.



Copyright © 2023 by: Revista Brasileira de Doenças Osteometabólicas
Editora: Conexão Propaganda e Editora

CIP - Brasil - Catalogação na Fonte

REV Revista da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo
Organizador, Emílio Cezar Mamede Murade e Rogério Savoy Machado
Ano. 18, N° 22 (maio 2023)

Goiânia: Conexão Propaganda e Editora, 2023.

72p. :il.
ISSN: 1983 – 2648

1.Medicina – Periódico.2.Osteoporose.3.Fratura - Ortopedia.I.Título.

CDU: 616:(051)

DIREITOS RESERVADOS – É proibida a reprodução total ou parcial da obra, de qualquer forma ou por qualquer meio sem a autorização prévia e por escrito do autor. A violação dos Direitos Autorais (Lei n.º 610/98) é crime estabelecido pelo artigo 48 do Código Penal.



DIRETORIA ABOOM

PRESIDENTE 2022-2023

Cecília Bento de M. Richard Ferreira

1º VICE-PRESIDENTE

Francisco Paranhos de Paula Neto

2º VICE-PRESIDENTE

Frederico Barra de Moraes

1º TESOUREIRO

Rodrigo Galdino de Paula

2º TESOUREIRO

Rafaela Breijão de Melo

1ª SECRETÁRIO

Tânia Szenjfeld Mamm

2º SECRETÁRIO

Carlos José Dória Adan Cordeiro

COMITÊ CIENTÍFICO

Claudio Mancini, Emilio Murade

DIRETOR DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS

Marcio Passini Gonçalves Souza

DIRETOR DE RELAÇÕES INSTITUCIONAIS

Marcio Passini Gonçalves Souza

DIRETORES DA REVISTA CIENTÍFICA

Emilio César Mamede Murade

Rogério Savoy Machado



CONSELHO EDITORIAL DA RBDOM

EDITOR – CHEFE

Emílio César Mamede Murade, MD, MSc, PhD – Marília, São Paulo.

Professor da Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA. Membro da SBC (Sociedade Brasileira de Coluna). Diretor da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Rogério Savoy Machado, MD – Jundiaí, São Paulo.

Professor da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Coordenador Serviço de Doenças Osteometabólicas - Hospital São Vicente de Paulo - Jundiaí (SUS). Atuação e título de especialista em Densitometria Óssea (Colégio Brasileiro de Radiologia). Membro da SBOT/ABOOM/ABRASSO.

EDITORES - EMÉRITOS

Henrique Mota Neto, MD, MSc – Fortaleza, Ceará.

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Fundador da RBDOM 2004-2005 (Revista Brasileira de Doenças Osteometabólicas). Presidente da ABOOM 2005-2009 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Lindomar Guimarães Oliveira, MD – Goiânia, Goiás.

Presidente da SBOT Goiás 1991-1992 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Fundador da ABOOM 1999-2000 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo). Presidente da AGM 2019-2021 (Academia Goiana de Medicina).

Frederico Barra de Moraes, MD, MSc, PhD – Goiânia, Goiás.

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e da UNIFAN. Presidente da SBOT Goiás 2018 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Presidente da ABDOR 2021-2022 (Associação Brasileira da Dor Ortopédica). Vice-Presidente da ABOOM - 2022-2023.

CORPO EDITORIAL

Alex Guedes, MD, MSc, PhD – Salvador, Bahia.

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Presidente da SBOT Bahia 2015 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Presidente da ABOO 2019-2020 (Associação Brasileira de Oncologia Ortopédica).

André Zavaloni Melotti, M.D – Americana, São Paulo.

Membro da Sociedade Brasileira de Coluna e AOSpine. Membro do Comitê de Dor e Doenças Osteometabólicas da SBOT. Atuação em Coluna Vertebral e Osteometabolismo. Cirurgia da Coluna Vertebral: UNICAMP (2002). Pós-Graduação em Dor: USP (2014). Pós-Graduação em Osteometabolismo: APM Cursos (2017).

Caio Gonçalves de Souza, MD, PhD – São Paulo, São Paulo.

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Uninove. Médico do Serviço de Doenças Osteometabólicas – IOT – HC – USP. Coordenador Médico dos Laboratórios APSEN – Brasil.

Carlos José Doria Adan Cordeiro, MD – Salvador, Bahia.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas da Clínica SER. Diretor da ABOOM 2018-2019 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo). Diretor da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Cecília Bento de Mello Richard Ferreira, MD – Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Coordenadora do Serviço de Doenças Osteometabólicas do CEPOR. Presidente da SBC do Rio de Janeiro 2017-2018 (Sociedade Brasileira de Coluna). Presidente da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Cláudio Marcos Mancini Júnior, MD – Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas da Clínica CONRAD. Presidente da SBOT MS 2003-2004 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Presidente da ABOOM 2016-2017 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Claudio Santili, MD, MSc, PhD – São Paulo, São Paulo.

Professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Presidente da SBOP 1999-2000 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Presidente da SBOT 2010 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia).

Edson Cerqueira Garcia de Freitas, MD – Niterói, Rio de Janeiro.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas Clínica Artro de Ortopedia em Niterói. Presidente da SBC do Rio de Janeiro 2015-2016 (Sociedade Brasileira de Coluna). Presidente da ABOOM 2001-2002 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Fabiano Inácio de Souza, MD, MSc, PhD – Goiânia, Goiás.

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Membro da SBC (Sociedade Brasileira de Coluna) e da SBCM (Cirurgia da Mão). Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas da Clínica SUPERE.

Fábio Lopes de Camargo, MD – Goiânia, Goiás.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas – DOT – Hospital Federal de Goiás. Diretor da SBOT Goiás 2018 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Diretor da ABDOR 2021-2022 (Associação Brasileira da Dor Ortopédica).

Fábio Tadeu Tavano, MD – Santo André, São Paulo.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas da Clínica de Ortopedia Especializada. Diretor da ABRASSO 2019-2020 (Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo). Diretor da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Francisco Machado, MD, MSc – Fortaleza, Ceará.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas Clínica Ortopédica e Traumatológica. Presidente da SBOT Ceará 2003-2004 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Diretor da ABOOM 2005-2009 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Francisco de Paula Paranhos Neto, MD, MSc, PhD – Niterói, Rio de Janeiro.

Médico do Serviço de Doenças Osteometabólicas – Endocrinologia – UFRJ. Diretor da ABRASSO 2020-2021 (Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo). Presidente da ABOOM 2022-2023 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Helton Luiz Aparecido Defino, MD, MSc, PhD, Livre Docência – Ribeirão Preto, São Paulo.

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Fundador da Revista COLUNA 2000-2001 (Sociedade Brasileira de Coluna). Presidente da SBC 2003-2004 (Sociedade Brasileira de Coluna).

Itiro Suzuki, MD, MSc – São Paulo, São Paulo.

Médico do Serviço de Ortopedia Geriátrica – IOT – HC – USP. Médico do Serviço de Ortopedia Geriátrica – Hospital Sírio-Libanês. Diretor da SBQ 2004-2005, 2008-2009, 2014-2015 (Sociedade Brasileira de Quadril).

Jefferson Marlon Pieritz, MD – Rio do Sul, Santa Catarina.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas da Clínica COD. Diretor da ABOOM 2018-2019 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo). Diretor da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

José Herculano da Silva, MD – Juazeiro do Norte, Ceará.

Membro da SBOT/ABOOM/ABRASSO/SBGG. Ex-Professor Assistente da Faculdade de Medicina FMJ/CE. Ex-Professor da Faculdade de Ciências Médica da Universidade da Pernambuco. Professor convidado da Faculdade de Medicina Barbalha UFCC.

Luiz Fernando Tikle Vieira, MD – Porto Velho, Rondônia.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas – DOT – Hospital Estadual de Rondônia. Coordenador do FLS - REVITA no Governo do Estado de Rondônia (Prevenção de Fraturas). Diretor da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Luiz Jordan Macedo do Amaral, MD – Salvador, Bahia.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas da Clínica Ortoped. Presidente da SBOT Bahia 2018 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Presidente da ABOOM 2018-2019 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Manuel Bomfim Braga Júnior, MD, MSc, PhD – Fortaleza, Ceará.

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas do Instituto Dr. José Frota. Diretor da SBOT Ceará 2019-2020 (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia).

Márcio Passini Gonçalves de Sousa, MD, PhD – São Paulo, São Paulo.

Professor do Instituto de Ortopedia e Traumatologia – HC – USP. Diretor da ABRASSO 2012-2013 (Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo). Presidente da ABOOM 2010-2011 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Marcos Tadeu Richard Ferreira, MD, MSc – Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Professor da Faculdade de Medicina da UNIG. Presidente da SBC do Rio de Janeiro 2013-2014 (Sociedade Brasileira de Coluna). Presidente da ABOOM 2012-2013 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Paulo César Andrade Portinho, MD – Brasília – Distrito Federal.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas – DOT – Hospital Regional do Paranoá. Coordenador do FLS - HMAB – Exército Brasileiro (Prevenção de Fraturas). Diretor da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Paulo Roberto Dias dos Santos, MD, PhD – São Paulo, São Paulo.

Coordenador do Serviço de Ondas de Choque – DOT – Escola Paulista de Medicina. Diretor da ABOOM 2007-2008 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo). Presidente SMBTOC 2003-2004 (Sociedade Médica Brasileira de Terapia por Ondas de Choque).

Rafaela Breijão de Melo, MD – Juiz de Fora, Minas Gerais.

Coordenadora Serviço de Doenças Osteometabólicas – DOT – Hospital Federal de Juiz de Fora. Diretora da ABOOM 2018-2019 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo). Diretora da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Roberto Guarniero, MD, MSc, PhD, Livre Docência – São Paulo, São Paulo.

Professor do Instituto de Ortopedia e Traumatologia – HC – USP. Presidente da SBOP 2001-2002 (Sociedade Brasileira de Ortopedia Pediátrica). Presidente da ABOOM 2003-2004 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Rodrigo Galdino de Paula, MD – Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas da COTIJUCA. Diretor da ABOOM 2018-2019 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo). Diretor da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Rodrigo Marques Paranhos, MD – Santa Maria, Distrito Federal.

Coordenador Serviço de Doenças Osteometabólicas – DOT – Hospital Regional de Santa Maria. Coordenador do Serviço de Doenças Osteometabólicas da Clínica BONES. Diretor da SBOT Goiás 2018 (Sociedade Brasileira de Ortopedia

e Traumatologia).

Tânia Szejnfeld Mann, MD, PhD – São Paulo, São Paulo.

Médica do Serviço de Doenças Osteometabólicas – Reumatologia – UNIFESP. Médica do Serviço de Cirurgia do Pé e Tornozelo – Ortopedia – Hospital Israelita Albert Einstein. Diretora da ABOOM 2020-2021 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

Vandick de Queiroz Germano, MD – Fortaleza, Ceará.

Médico do Serviço de Doenças Osteometabólicas – Universidade Estadual do Ceará. Membro da SMBTOC (Sociedade Médica Brasileira de Terapia por Ondas de Choque). Diretor da ABOOM 2016-2017 (Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo).

William Dias Belangero, MD, PhD – Campinas, São Paulo.

Professor Titular Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas – UNICAMP. Coordenador do Grupo de Ortopedia Pediátrica da Universidade de Campinas – UNICAMP. Coordenador do Grupo do Laboratório de Biomateriais em Ortopedia (LABIMO) – UNICAMP.

SUMÁRIO

IMPACTO EM MORBIMORTALIDADE E STATUS FUNCIONAL APÓS FRATURA DE FÊMUR EM IDOSOS: SUBDIAGNÓSTICO E SUBTRATAMENTO DA OSTEOPOROSE JULIE ROMÃO POSSE; FÁBIO DE SOUZA; KELLY BIANCARDINI GOMES BARBATO	16
ETODOLACO. EFICÁCIA ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA EM OSTEOARTRITE. UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NÃO SISTEMÁTICA SOBRE A SEGURANÇA GÁSTRICA, CARDIOVASCULAR, RENAL E EM ALERGIA DO ETODOLACO CG SOUZA, MPG SOUZA	23
DESCOMPRESSÃO ENDOSCÓPICA LOMBAR PERCUTÂNEA NO TRATAMENTO DA ESTENOSE DA COLUNA SECUNDÁRIA A FRATURAS OSTEOPORÓTICAS SUBMETIDAS PREVIAMENTE À CIMENTOPLASTIA VERTEBRAL PERCUTÂNEA: RELATO DE CASO MARCOS TADEU RICHARD FERREIRA, CECILIA RICHARD, JOSE ROBERTO PINTO BARBOSA	29
DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE DOENÇA PAGET NA PELVE: RELATO DE CASO LUIA MESQUITA DE MORAIS, SARAH DE FARIA VELOSO LOURENÇO, GUILHERME DA COSTA LIMA, MARIA EDUARDA FREITAS BARBOSA ARANTES VILELA, RAFAEL VIEIRA ROCHA, LÚCIO GUSMÃO ROCHA, MARIA EDUARDA FERREIRA DE MORAES, FREDERICO BARRA DE MORAES	37
FRATURA OSTEOPORÓTICA ASSOCIADA A GESTAÇÃO – RELATO DE CASO ANA VITÓRIA ARAÚJO GONDIM, GUSTAVUS LEMOS RIBEIRO MELO, GUILHERME DE PAULA PELLUCCI, FERNANDO MAGALHÃES GOSENDE, JOÃO WAGNER PELLUCCI, VICTORIA FURQUIM WERNECK MARINHO	40
OSTEOPETROSE INFANTIL: RELATO DE CASO VANESSA TEODORO LAUREANO, ANA BEATRIZ DANTAS SILVA, LUCAS ALVES FERNANDO LAURINDO, THAIS MARIA DE SENA ARAUJO NOGUEIRA, ISADORA BUENO MORAES BOAVENTURA, FREDERICO BARRA MORAES.	45
REABORDAGEM CIRÚRGICA COM REVISÃO DE ARTROPLASTIA DE JOELHO: RELATO DE CASO THAYANE MORAES LAZARONI DALPÉRIO, MARTINA OLIVIERI PACE PEREIRA, LUCAS MACIEL NAVES DE FARIA, LETÍCIA LOURENÇO BOTELHO, LUCAS DE OLIVEIRA BARBOSA, SANDRO MORETTI LANDIM FERREIRA FILHO	50
FRATURA POR FRAGILIDADE ÓSSEA EM USUÁRIO DE ESQUEMA PREP: RELATO DE CASO LARISSA LOPES DE SOUZA, LUIA MESQUITA DE MORAIS	55
METILSULFONILMETANO, COLÁGENO NÃO HIDROLISADO TIPO II E ÁCIDO HIALURÔNICO ORAL COMO OPÇÕES NUTRACÊUTICAS PARA OSTEOARTRITE. UMA REVISÃO DA LITERATURA MARCELO A. STARLING, LUCAS BOECHAT, FÁBIO S. DUARTE, LORENA SIMILI DE OLIVEIRA	60

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista Brasileira de Doenças Osteometabólicas aceitará material original para publicação no campo relacionado à medicina. A revista publicará:

1. Artigos originais completos sejam prospectivos, retrospectivos ou experimentais.
2. Relatos de casos de grande interesse desde que bem documentados clínica e laboratorialmente.
3. Artigos de atualização, a convite, quando solicitados a membros do Conselho Editorial.
4. Artigos de revisão, inclusive meta-análises e comentários editoriais, a convite, quando solicitados a membros do conselho editorial.
5. Números especiais como coletâneas de trabalhos apresentados nos congressos brasileiros, anais e suplementos com trabalhos versando sobre tema de grande interesse.

A revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

PROCESSAMENTO

Todo material enviado será analisado pelo Corpo Editorial da revista. Os artigos que não preencherem as normas editoriais serão rejeitados neste estágio. Aqueles que estiverem de acordo serão enviados a dois revisores indicados pelos editores e poderão aceitá-los, sugerir modificações ou rejeitá-los.

DIREITOS AUTORAIS (COPYRIGHT)

É uma condição de publicação em que os autores transferem os direitos autorais de seus artigos à revista da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo. Todos os artigos deverão ser enviados com uma carta de encaminhamento assinada por todos os autores relatando que o trabalho para publicação é original e que não foi enviado para análise ou publicado em outras revistas, no todo ou parcialmente. Na carta ainda deve estar explícito que os autores transferem os direitos autorais para a revista da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo e concordam com as normas editoriais. A transferência dos direitos autorais à revista não afeta os direitos de patente ou acordos relacionado aos autores. As figuras, fotos ou tabelas de outras publicações podem ser reproduzidas desde que autorizadas pelo proprietário. A autorização escrita deve ser enviada junto com manuscrito.

AUTORIDADE E RESPONSABILIDADE

O conteúdo intelectual dos manuscritos é de total responsabilidade de seus autores. O Corpo Editorial não assumirá qualquer responsabilidade sobre as opiniões ou afirmações dos autores. Todo esforço será feito pelo Corpo Editorial para evitar dados incorretos ou imprecisos. O número de autores deve ser limitado em seis.

SUBMISSÃO DOS ARTIGOS

Os autores enviarão cópia do manuscrito juntamente com figuras, fotos ou tabelas originais. O manuscrito deve identificar um autor como correspondente para onde serão enviadas as notificações da revista. Deverá conter o endereço completo, telefone, fax e e-mail desta pessoa. Os trabalhos devem ser enviados para o editor Frederico Barra de Moraes, em carta registrada no endereço Avenida Engenheiro Eurico Viana, Qd. 1, Lt. 1/3, Residencial Spazio Gran Ville, Apartamento 1.202, Bairro Alto da Glória, Goiânia - GO/ CEP: 74815-715 ou por meio eletrônico no email frederico_barra@yahoo.com.br.

APRESENTAÇÃO

Os manuscritos devem ser digitados em espaço duplo em um só lado da folha de papel A4. Os artigos originais devem conter os seguintes tópicos: Título (português e inglês), resumo (português e inglês), introdução, métodos, resultados, discussão, agradecimentos e referências.

Cada tópico deve ser iniciado em uma nova página. Os relatos de casos devem ser estruturados em: introdução, relato de caso, discussão

e referências. A primeira página deve incluir: título, nome completo dos autores e seu vínculo institucional. Títulos (não mais que 20 palavras), descritores (5-8 palavras) e o endereço para correspondência. A segunda página deve conter o título do manuscrito no cabeçalho e cuidado deve ser tomado no restante do texto para que o serviço ou os autores não possa ser identificado (suprimi-los).

RESUMO

O resumo dos artigos originais deve ser dividido em seções contendo informações que permita ao leitor ter uma ideia geral do artigo, sendo divididos nos seguintes tópicos: objetivos, métodos, resultados e conclusões. Não deve exceder 250 palavras. O resumo dos relatos de casos deve ser em um único parágrafo. Uma versão em inglês do resumo e dos descritores deve ser fornecido.

ESTILO

As abreviaturas devem ser em letras maiúsculas e não utilizar ponto após as letras, ex: US e não U.S.. As análises estatísticas devem ser pormenorizadas no tópico referente aos métodos. O uso de rodapé não será permitido, exceto em tabelas. O Corpo Editorial reserva o direito de alterar os manuscritos sempre que necessário para adaptá-los ao estilo bibliográfico da revista.

LITERATURA CITADA

As referências devem ser numeradas consecutivamente à medida que aparecem no texto e depois nas figuras e tabelas se necessárias, citadas em numeral sobrescrito, ex: "Trabalho recente sobre o efeito do ultrassom 22 mostra que...". Todas as referências devem ser citadas no fim do artigo seguindo as informações abaixo:

1. *et al.* Não é usado. Todos os autores do artigo devem ser citados.
2. As abreviações dos jornais médicos devem seguir o formato do Index Medicus.
3. Trabalhos não publicados, artigos em preparação ou comunicações
4. pessoais não devem ser usadas como referências Quando absolutamente necessárias, somente citá-las no texto.
5. Não usar artigos de acesso difícil ou restrito aos leitores, selecionando os mais relevantes ou recentes. Nos artigos originais o número de referência deve ser limitado em 25 e os relatos de casos e cartas em 10.

A exatidão dos dados da referência é de responsabilidade dos autores. As referências devem seguir o estilo Vancouver como nos exemplos abaixo:

Artigos de periódicos: Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. Br J Obstet Gynaecol 1966; 103:16-8.

In press: Wyon DP. Thermal comfort during surgical operations. J Hyg Camb 20; in press (colocar o ano atual).

Capítulo em livro editado: Speroff L, Glass RH, Kase NG. In Mitchell C, ed. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1994:1-967.

ILUSTRAÇÕES

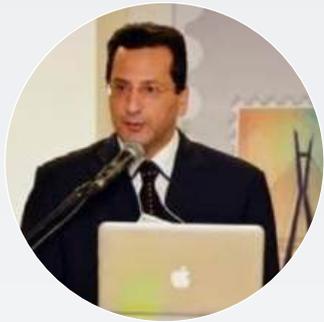
O uso de símbolos nas ilustrações devem ser consistentes com os utilizados no texto. Todas as ilustrações devem ser identificadas no verso com o nome do autor principal e número da figura. Se a orientação da figura não é óbvia, favor identificá-la no verso. As legendas das ilustrações devem ser digitadas em páginas separadas. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto do manuscrito e numeradas de acordo com aparecimento, ex: figura 3.

TABELAS

As tabelas devem ser digitadas em páginas separadas e os seguintes símbolos devem ser usados no rodapé: *, †, ‡, §, ¶, †. Todas as tabelas devem ser citadas no texto.



ROGÉRIO SAVOY MACHADO
Editor - Chefe



EMÍLIO CEZAR MAMEDE MURADE
Editor - Chefe

SEGUIMOS EM FRENTE

Caros amigos e colegas ortopedistas,

Temos aqui mais uma edição da Revista Brasileira de Doenças Osteometabólicas (RBDOM) com conteúdo muito interessante e enriquecedor.

Gostaria de agradecer os colegas que se dedicaram e enviaram os artigos para a publicação dessa revista, contribuindo com nosso aprendizado e a educação continuada. Aproveito a oportunidade para parabenizar as diretorias e todos os organizadores pelo empenho e realização do 55º Congresso Anual SBOT 2023, e especialmente a ABOOM - Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo, pelas aulas e palestras sempre com muitas informações e atualizações.

Não deixe de visitar o site da ABOOM – <https://www.aboom.com.br>

Acesse a página para leitura das nossas revistas (RBDOM) e artigos científicos, informações sobre eventos, orientações sobre osteometabolismo e história da ABOOM.

Finalizando, vale lembrar aos colegas ortopedistas que pelo nosso site é possível se associar e ser membro da ABOOM.

Boa leitura!!!



MARCIO PASSINI GONÇALVES SOUZA

Médico Ortopedista do IOT do HC da
FMUSP (1964-2007)

RETORNO DA POLIOMIELITE?

O Brasil tinha um dos mais eficientes programas de vacinação do planeta. Não temos mais. A eficiência do programa depende da procura da vacinação pela população. A população não tem medo das doenças erradicadas pela vacinação porque não as conhece mais. E as doenças erradicadas tendem a voltar a agredir a população pela falta de imunidade pessoal e coletiva.

Isto está acontecendo com a Paralisia Infantil (PI). A proporção de pessoas não imunizadas na população mundial está aumentando. Logo teremos surtos da doença e pessoas, adultos e crianças, morrendo por asfixia pela paralisia dos músculos respiratórios. Quem não morrer ficará aleijado.

O vírus da PI ataca o sistema digestivo. Entra no organismo por alimentos contaminados ou pela colocação na boca de objetos contaminados. Provoca diarreia e ataca também as células nervosas motoras do corno Anterior da medula espinhal (Mielos) em vários níveis (Poli). Daí o nome científico: Poliomielite Anterior Aguda.

No passado, durante os surtos, as mães ficavam aterrorizadas quando seus filhos tinham febre e diarreia. Hoje não vemos mais os aleijados pela Pólio pedindo esmola nas esquinas. Graças à vacinação não há mais aleijados pela Pólio. Mas não há o estímulo do terror para procurar a vacinação desta e de muitas outras doenças. A população precisa ser reeducada para a vacinação preventiva.

A PI atinge pobres e ricos, crianças e adultos. Aleijou o Presidente Roosevelt dos Estados Unidos e matou um filho de 28 anos de Getúlio Vargas. O Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas foi construído no início dos anos 60 para atender pessoas com paralisia infantil aguda e suas sequelas. Tinha 250 leitos e os chamados Pulmões de Aço que evitavam que as crianças morressem por asfixia. Se houver um novo surto, os Pulmões de Aço não existem mais.



**CECILIA BENTO DE M.
RICHARD FERREIRA**

AGRADECIMENTO

Prezados,

Ao encerrar o meu mandato como presidente, gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos vocês. Foi uma jornada incrível e um privilégio liderar esta organização ao longo dos últimos anos, especialmente durante um período desafiador da pandemia global.

Quero agradecer a cada um de vocês por sua dedicação, compromisso e apoio durante o meu mandato, e também por terem se mantido firmes durante os tempos difíceis que enfrentamos juntos. A pandemia da COVID-19 testou nossa resiliência e adaptabilidade, e vocês demonstraram uma incrível capacidade de superação.

Foi inspirador ver como nossa organização se uniu em um momento de crise. Adaptamos nossos processos, oferecemos suporte uns aos outros e encontramos novas maneiras de continuar nossa missão em circunstâncias desafiadoras. Cada um de vocês desempenhou um papel fundamental nessa jornada, que incluiu a publicação do Tratado de Doenças Osteometabólicas da ABOOM, o Congresso virtual XV CBOOM, o Congresso presencial XVI CBOOM no Rio de Janeiro, webinars, reuniões administrativas e científicas online, entre outras atividades.



Nossa jornada foi iluminada por muitos, incluindo o Dr. Lindomar Guimarães, que nos incentivou não apenas a nos mantermos atualizados, mas também, durante a pandemia da COVID-19, nos encorajou a publicar o primeiro Tratado de Doenças Osteometabólicas da ABOOM, compartilhando informações do mais alto nível sobre o Osteometabolismo para toda a comunidade médica.

Juntos, realizamos conquistas notáveis, mesmo sob circunstâncias extraordinárias. No entanto, é importante reconhecer que essa jornada também foi marcada pela ausência de dois colegas brilhantes - Dr Bernardo Stolnicki e Dr Lindomar Guimarães que nos deixaram durante esse período. Suas contribuições ao campo da Osteometabolismo e à nossa organização deixam um vazio que jamais será preenchido. A falta deles é profundamente sentida por todos nós, e o impacto de suas ausências é uma lembrança constante da fragilidade da vida.

Agradeço também pelo aprendizado que recebi durante toda esta jornada, especialmente no contexto da pandemia. Cada um de vocês me ensinou valiosas lições sobre resiliência, solidariedade e a importância de se apoiar mutuamente em tempos difíceis.

Além disso, gostaria de fazer uma menção especial ao meu companheiro dos últimos 40 anos, Marcos Tadeu, que tem sido meu porto seguro e a razão pela qual enfrentei todos os desafios com determinação. Seu amor e compreensão inabaláveis me deram força e inspiração. Agradeço por estar ao meu lado em todas as etapas dessa jornada e por ser a âncora da minha vida.

Novamente, meu mais sincero agradecimento a todos vocês. Foi uma honra servir como presidente e compartilhar essa experiência com cada um. Desejo que a próxima gestão seja agraciada com todo sucesso e determinação que essa entidade merece e com o qual a mesma foi desenvolvida por aqueles que nos antecederam.

Com gratidão,



DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 02/10/2023 | Edição: 188 | Seção: 1 | Página: 197
Órgão: Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção Especializada à Saúde

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 19, DE 28 DE SETEMBRO DE 2023

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a osteoporose no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 777/2022 e o Relatório de Recomendação nº 780 - Novembro de 2022 - da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da osteoporose, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-p-cdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da osteoporose.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS n o 451, de 09 de junho de 2014, publicada no Diário Oficial da União nº 109, de 10 de junho de 2014, seção 1, página 45.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

Secretário de Atenção Especializada à Saúde

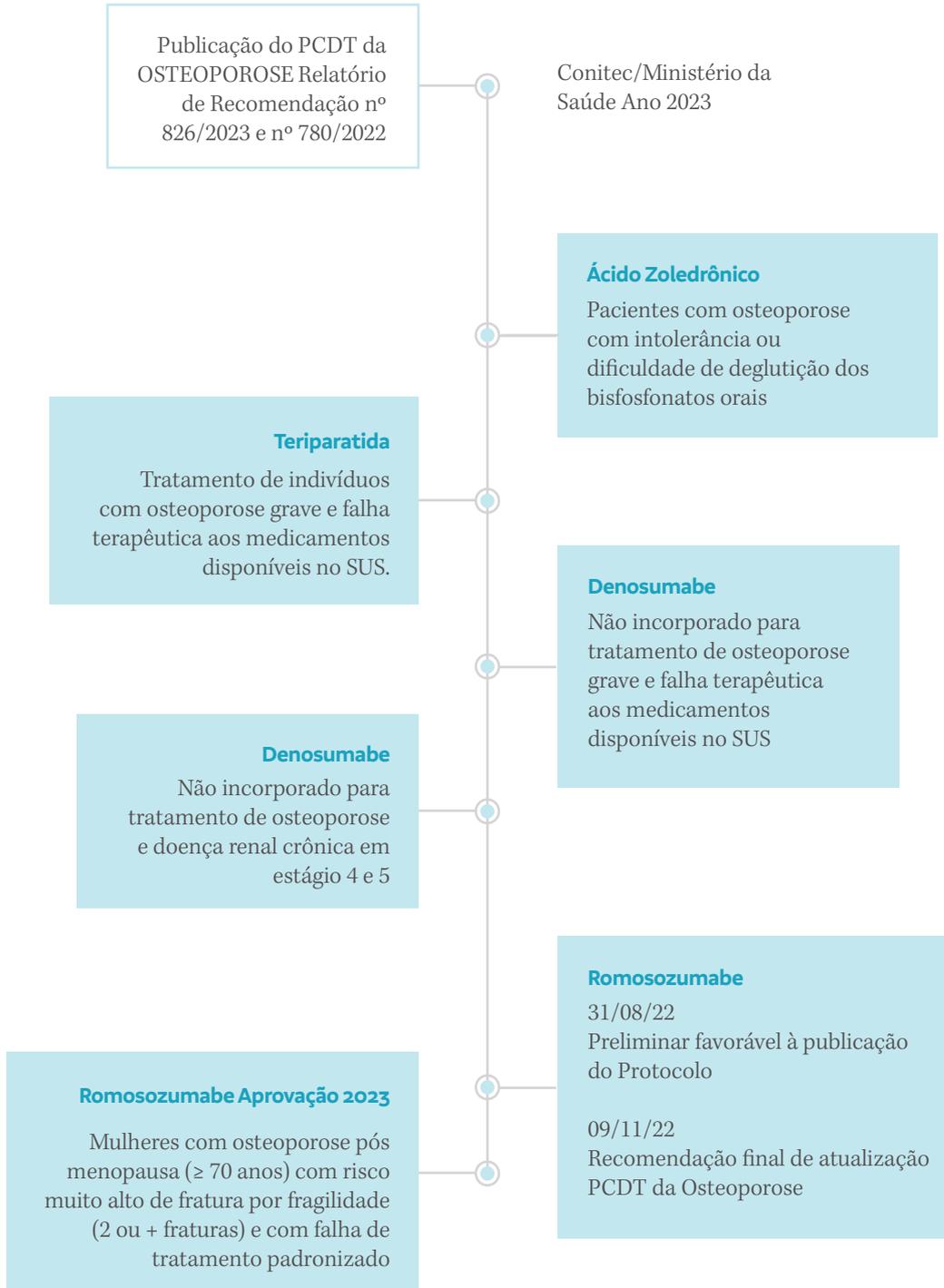
CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.



RESUMO



IMPACTO EM MORBIMORTALIDADE E STATUS FUNCIONAL APÓS FRATURA DE FÊMUR EM IDOSOS: SUBDIAGNÓSTICO E SUBTRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

Impact on morbidity and mortality and functional status after femur fracture in the elderly: underdiagnosis and undertreatment of osteoporosis

Julie Romão Posse^{1,2}; Fábio de Souza^{3,4}; Kelly Biancardini Gomes Barbato^{3,5-7}

Resumo

Objetivos: Avaliar fatores de risco modificáveis, mortalidade, impacto funcional e tratamento da osteoporose, antes e após fratura de fêmur por fragilidade. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo com idosos (> 60 anos), sobreviventes à hospitalização por fratura de fêmur proximal, no INTO, com admissão hospitalar entre novembro de 2018 e março de 2019. Dados obtidos por revisão de prontuários e ligação telefônica 18 meses pós-fratura: uso de cálcio e/ou vitamina D, uso de medicamento para osteoporose, realização prévia de densitometria mineral óssea (DMO). Status funcional classificado em independente, parcial ou totalmente dependente. Realizada análise descritiva com frequência percentual de variável categórica e média de variável contínua. **Resultados:** Incluídos 41 idosos, idade média 75,6 anos, sendo 85,4% mulheres, 41,7% com uso de tabaco e 20% de álcool. Realizaram DMO pré-fratura 36,6% dos pacientes, 4,9% informaram fratura prévia e 5,7% tinham refratura. Faleceram 6 idosos em 18 meses e 39% dos sobreviventes apresentaram declínio funcional. Após a fratura, constatamos aumento no uso de cálcio (51,4%), mas não de vitamina D (11,4%), com apenas 14,3% usando alendronato. **Conclusões:** Mesmo com acesso limitado no SUS à DMO, a Fracture Risk Assessment Tool é uma ferramenta gratuita que pode estratificar o risco de fratura de baixo impacto. Contudo, esse tipo de fratura já estabelece diagnóstico clínico de osteoporose, com impacto na morbimortalidade e queda no status funcional desses idosos. Apesar de as prevenções primária e secundária da fratura serem consensuais, parece não haver sensibilização suficiente ao tema ainda.

Descritores: Fraturas por Osteoporose. Fraturas do fêmur / epidemiologia. Fraturas do fêmur / mortalidade. Status Funcional. Osteoporose. Sobrevivência.

Abstract

Objectives: To evaluate modifiable risk factors, mortality, functional impact, and treatment of osteoporosis before and after fragility hip fracture. **Methods:** Prospective observational study of elderly patients (>60 years) surviving hospitalization for proximal hip fracture at INTO between November 2018 and March 2019. Data were obtained through medical record review and telephone follow-up 18 months post-fracture, including the use of calcium and/or vitamin D, osteoporosis medication, and previous bone mineral density (BMD) testing. Functional status was classified as independent, partially or totally dependent. Descriptive analysis was performed with percentage frequency for categorical variables and mean for continuous variables. **Results:** Forty-one elderly patients were included, with a mean age of 75.6 years,

¹ Estagiária acadêmica de Medicina do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil (INTO)

² Estudante de Medicina da Universidade Estácio de Sá

³ Médico(a) da Área de Medicina Interna do INTO

⁴ Professor Adjunto de Cardiologia da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

⁵ Professora de Clínica Médica da Escola de Medicina Souza Marques

⁶ Membro da Divisão de Ensino e Pesquisa do INTO

⁷ Professora convidada do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do INTO



85.4% were female, 41.7% had a history of tobacco use, and 20% reported alcohol use. Only 36.6% had undergone BMD testing prior to the fracture, 4.9% reported a previous fracture, and 5.7% refracture. Six patients died within 18 months, and 39% of survivors experienced a functional decline. After the fracture, there was an increase in the use of calcium (51.4%), but not vitamin D (11.4%), and only 14.3% were using alendronate. Conclusions: Although access to BMD testing is limited in the public healthcare system, the Fracture Risk Assessment Tool is a free tool that can stratify the risk of low-impact fracture. However, this type of fracture already establishes a clinical diagnosis of osteoporosis, impacts morbidity, mortality, and functional status in the elderly. Although primary and secondary fracture prevention measures are consensus-based, there seems to be insufficient awareness of this issue.

Keywords: Osteoporotic Fractures. Femoral fractures / epidemiology. Femoral fractures / mortality. Functional Status. Osteoporosis. Survivorship.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é a doença osteometabólica com maior incidência em idosos, com uma prevalência crescente devido ao envelhecimento da população e representa um grande desafio mundial em relação à saúde pública.¹⁻³ Mais de 200 milhões de pessoas no mundo possuem osteoporose, sendo cerca de 7% dos homens e 17% das mulheres a nível global, principalmente homens acima de 70 anos e mulheres pós-menopausa; no Brasil, ocorrem 10 milhões de casos novos ao ano.⁴⁻⁶

A osteoporose pode ser definida como uma condição sistêmica, normalmente subclínica, caracterizada pela redução da massa óssea e pela deterioração microarquitetural do tecido ósseo, levando a um aumento da fragilidade óssea e maior susceptibilidade a fraturas.¹ Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a osteoporose pode ser diagnosticada pela densitometria óssea, exame padrão ouro, quando densidade mineral óssea no colo femoral ou na coluna lombar é igual ou inferior a 2,5 desvios-padrão abaixo da média da densidade mineral óssea de uma população de referência de adultos jovens. Entre 1,1 e 2,4 de desvio padrão abaixo da média é caracterizada a osteopenia, quadro de perda gradual da massa óssea, prévio à osteoporose.⁴

A consequência clínica principal da osteoporose são as fraturas de baixo impacto, sendo, em grande parte, o fator diagnóstico da doença.^{1,6} A nível global, a estimativa é de uma fratura por fragilidade a cada 3 segundos.⁷ A fratura de baixo impacto ou por fragilidade é caracterizada como aquela que ocorre em indivíduos com idade maior ou igual a 50 anos, resultante de uma queda de altura igual ou inferior à sua própria estatura, afetando principalmente os ossos axiais esqueléticos (como as costelas e as vértebras torácicas e lombares) e os apendiculares (como o antebraço, úmero e fêmur).⁶ Estima-se que a prevalência de fraturas por fragilidade óssea em pessoas com osteoporose seja de 11 a 23,8%, e dentre os principais fatores de risco clínico para fraturas de baixo impacto no Brasil estão: idade avançada, sedentarismo, histórico familiar de fratura de quadril, tabagismo atual, quedas recorrentes, diabetes mellitus e baixa qualidade de vida.^{2,6} Tais fraturas impõem um fardo significativo do ponto de vista físico, psicossocial e financeiro para o paciente e para a sociedade: podem ser acompanhadas por dor, deformidades ósseas, depressão, ansiedade, dificuldade em realizar atividades diárias, perda de independência, necessidade de institucionalização e óbito.¹ Um estudo realizado de 2000 a 2011 por *Singer et al.*⁸ nos Estados Unidos revelou que as

fraturas por osteoporose foram responsáveis por 4,9 milhões de internações, com gasto total de 5,1 bilhões de dólares. Esse valor foi maior do que os gastos direcionados para infarto agudo do miocárdio (4,3 bilhões de dólares), acidente vascular cerebral (3 bilhões de dólares) e câncer de mama (0,5 bilhões de dólares). Somado a esse processo, indivíduos que já sofreram uma fratura osteoporótica em qualquer parte do corpo apresentam um risco aproximadamente duas vezes maior de sofrer uma nova fratura no futuro em comparação àqueles que nunca sofreram tal lesão, formando a chamada “cascata de refratura”.⁹

Nesse sentido, a fratura do quadril é o principal marcador da efetividade do tratamento da osteoporose, devido à sua elevada taxa de morbimortalidade, bem como ao custo elevado de seu tratamento.⁹ Estima-se que as fraturas de quadril compreendam cerca de 12% das fraturas totais por fragilidade, sendo que desses, 15% a 30% dos pacientes vão a óbito no primeiro ano pós-fratura; e apenas 30% dos pacientes sobreviventes estão aptos para retornar às suas atividades anteriores após a fratura de fêmur.^{2,6,10}

Atualmente, o método mais difundido para avaliar o risco de fraturas em 10 anos é a Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). Essa ferramenta utiliza fatores de risco importantes, como idade, sexo, consumo de álcool, tabagismo, índice de massa corporal (IMC) e densidade mineral óssea do colo femoral para calcular o risco. Mesmo sem a medida da densitometria óssea, a FRAX é capaz de prever fraturas por osteoporose usando outros fatores de risco. Ela pode ser utilizada tanto em homens quanto em mulheres com osteopenia ou osteoporose, e é validada no Brasil.^{1,4,11-13}

A análise de custo-benefício referente às alternativas para prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose, com finalidade de diminuir a incidência de fraturas por fragilidade e, consequentemente, os custos diretos e indiretos, são peças-chaves para elaboração de políticas públicas de saúde adequadas.³ São escassos, contudo, os estudos brasileiros que realizam essa análise dos dados no país.

Fatores de risco modificáveis, como baixo peso, tabagismo, alcoolismo, sedentarismo e carências nutricionais, merecem destaque na atuação preventiva de profissionais de saúde.¹¹ Nesse processo, as quedas têm especial importância na gênese da fratura osteoporótica.^{1,4,6} Couto e Perracini¹⁴ evidenciaram que 30 a 40% dos idosos com 65 anos ou mais apresentam queda ao menos uma vez ao ano, sendo que 15% sofrem quedas de



forma recorrente. Sendo assim, a prevenção de quedas é medida crucial para reduzir o desfecho da osteoporose.

A National Osteoporosis Foundation (NOF) recomenda o tratamento em mulheres e homens após os 50 anos de idade que sofrem uma fratura de baixo impacto em quadril ou vértebra, ou quando a densitometria óssea indicar osteoporose ou quando o paciente possuir osteopenia com FRAX positiva. Para início do tratamento, devem ser excluídas as causas de osteoporose secundária e os diagnósticos diferenciais da osteoporose, como osteomalácia, mieloma múltiplo, dentre outros.¹¹⁻¹³

Os objetivos deste estudo foram avaliar fatores de risco modificáveis na amostra, mortalidade, impacto no status funcional e tratamento de osteoporose 18 meses pós-fratura, em pacientes idosos sobreviventes à hospitalização por fratura de fêmur proximal por fragilidade, no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO), referência nacional em ortopedia e traumatologia do Sistema Único de Saúde (SUS), e aproveitamos para discutir as diretrizes atualizadas sobre as recomendações de tratamento e formas de prevenção primária e secundária de fraturas osteoporóticas.

MÉTODOS

Foi realizado estudo do tipo observacional e prospectivo de pacientes idosos sobreviventes à hospitalização por fratura de fêmur proximal, acompanhados por 18 meses pós-fratura. Amostragem por conveniência consecutiva, incluindo os pacientes acima de 60 anos submetidos ao tratamento cirúrgico da fratura no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO), durante o período de novembro de 2018 a março de 2019, cujo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelo paciente ou seu responsável legal.

Foram excluídos:

- Pacientes que sofreram politrauma;
- Fratura de alta energia;
- Fratura decorrente de neoplasia avançada (fratura patológica).

No período de até 18 meses após a fratura, foram realizadas ligações telefônicas para obter informação sobre mortalidade, status funcional e tratamento de osteoporose. Dados prévios à hospitalização foram obtidos através da revisão dos prontuários: uso anterior por mais de 3 meses de cálcio e/ou vitamina D, e realização prévia de densitometria mineral óssea. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INTO (CAAE: 99937118.7.0000.5273) e está de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde Número 466 de 12/12/2012.

O status funcional foi classificado em três categorias, de acordo com o American College of Surgeons / National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP): independente, parcial ou totalmente dependente (15). Foi realizada análise descritiva com frequência percentual de variável categórica e média de variável contínua, pelo Microsoft Excel para MAC (versão 16.72, 2023).

RESULTADOS

Entre os 41 idosos sobreviventes à hospitalização por fratura de fêmur proximal nos 6 meses do período do estudo, e com quem conseguimos contato telefônico no acompanhamento prospectivo (80% dos pacientes), a idade média foi de 75,6 anos, sendo 85,4% mulheres. Características basais da amostra, com fatores de risco modificáveis, estão apresentados na Tabela 1. O n variou de acordo com o total de informações presentes para cada dado.

Óbito e Status Funcional Pós-Fratura de Fêmur

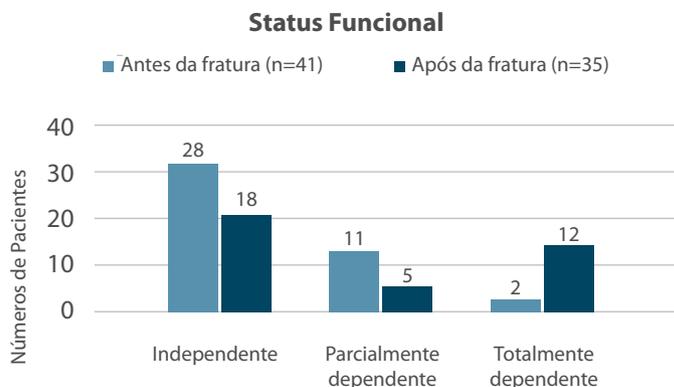


Figura 1. Status funcional dos idosos pré-fratura (n=41) e pós-fratura (n=35).

Entre os 41 idosos do estudo, 14,6% (n=6) faleceram em até 18 meses após. O tempo da fratura até esses óbitos pós-alta foi de 12 meses em média (variação de 5 a 17 meses), sendo a principal causa infecciosa (n=4, entre os 5 que conheciam a causa da morte). Dos 35 sobreviventes 18 meses pós-fratura, 39,0% (n=16) apresentaram declínio no status funcional, sendo 29,2% do total (n=12) totalmente dependentes aos 18 meses (FIGURA 1). No entanto, entre os 17 idosos que mantiveram seu status funcional pré-fratura, 16 eram independentes antes da fratura.

Tratamento de Osteoporose Antes e Após Fratura de Fêmur

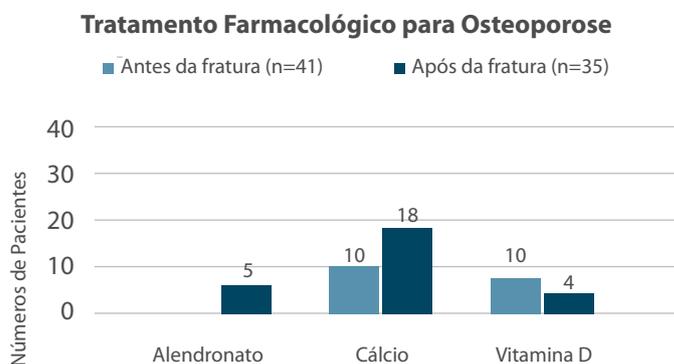


Figura 1. Tratamento farmacológico para osteoporose nos idosos pré-fratura (n=41) e pós-fratura (n=35).



SEXO	n = 41	%
Feminino	35	85,4
Masculino	6	14,6
COR	n = 39	%
Preta	2	5,1
Parda	16	41,0
Branca	21	53,8
ESTADO CIVIL	n = 41	%
Solteiro	8	19,5
Casado	13	31,7
Viúvo	16	39,0
Divorciado	4	9,8
NATURALIDADE	n = 37	%
RJ	23	62,2
Fora do RJ	14	37,8
RELIGIÃO	n = 39	%
Católica	19	48,7
Evangélica	12	30,8
Outras	8	20,5
GRAU DE INSTRUÇÃO	n = 36	%
Analfabeto	9	25,0
EF I incompleto	15	41,7
EF I completo	7	19,4
>= EM incompleto	5	13,9
FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS	n	%
Tabagismo*	15	41,7
	n = 35	
Alcoolismo	7	20,0
Tabaco + Álcool	7	20,0
	n = 40	
IMC < 18,5	3	7,5
IMC 18,5 – 24,9	19	47,5
IMC >= 25	18	45,0

Tabela 1. Características basais dos idosos e prevalência de fatores de risco modificáveis

Entre os 41 pacientes com fratura de fêmur sobreviventes à hospitalização, menos de um quarto referiam uso prévio, por mais de 3 meses, de cálcio e vitamina D (n=10, 24,4%), embora uma parcela um pouco maior relatasse realização de densitometria mineral óssea prévia à hospitalização (n=15, 36,6%).

Dos 35 sobreviventes contactados em 18 meses, mais da metade dos pacientes (n=19, 54,3%) estava em uso de algum tratamento para distúrbio osteometabólico, isolado ou em combinação. Cinco (14,3%) pacientes iniciaram o uso de Alendronato após a fratura. Antes da fratura, 10 (24,4%) pacientes usavam cálcio e após a fratura 18 (51,4%) pacientes relataram o uso. Antes da fratura, 10 (24,4%) pacientes relataram o uso de vitamina D e, após, 4 (11,4%) pacientes (Figura 2).

Fratura Prévia e Refratura

Dos 41 pacientes do estudo, 4,9% tinham relato de fratura prévia (n=2), e entre os sobreviventes em 18 meses de seguimento (n=35), 5,7% relataram refratura (n=2).

DISCUSSÃO

Com relação ao perfil epidemiológico dos participantes do estudo, foi observada uma média de idade ligeiramente inferior (75,6 anos) e uma prevalência mais elevada de mulheres (85,4%) em comparação com a coorte brasileira estudada pelo grupo de Daniachi *et al.*¹⁶ Estes autores relataram uma predominância feminina três vezes maior do que a masculina e uma média de idade de 79 anos.

Dentre os participantes da nossa amostra, um grau de instrução com menos de 5 anos de escolaridade foi prevalente, representando 66,7% do total. Em um estudo realizado em Milão, na Itália, por Varenna *et al.*,¹⁷ foram examinadas 6160 mulheres pós-menopáusicas que realizaram uma medição da densidade mineral óssea. O estudo avaliou a relação entre o nível educacional e a prevalência de osteoporose na coluna lombar. Os resultados mostraram que a prevalência de osteoporose apresentou uma relação inversa com o nível educacional, variando de 18,3% nas pacientes com maior grau de escolaridade, para 27,8% nas menos escolarizadas. O estudo também constatou que, utilizando o nível educacional mais baixo como referência, o risco de osteoporose diminui à medida que o nível de escolaridade aumenta. A classe social mais baixa, medida por menor escolaridade e menor renda, também está associada a menor atividade física durante o tempo de lazer, uma fonte de potencial aumento da massa muscular e óssea.¹⁸ Por outro lado, pessoas com reduzida escolaridade podem ter dificuldade de acesso ao sistema de saúde e a recepção de cuidados pela barreira de acesso criada pelo próprio idioma.¹⁹

A mortalidade de 14,6% do nosso estudo ficou abaixo das proporções médias de estudos prévios nacionais e internacionais (aproximadamente 25%) quanto ao óbito após 12 meses de fraturas do quadril.^{1,6,10} Estudo em dois hospitais de São Paulo mostrou mortalidade de 23,2% em seis meses.¹⁰ Sabe-se que, não só a mortalidade é alta durante o primeiro ano pós-fratura, como ela também se mantém elevada até 5 anos depois.² Esse



resultado inferior às taxas nacionais e internacionais pode ser parcialmente justificado pelo atraso na transferência para nosso hospital, que não apresenta emergência de "porta aberta".

Sabendo-se que a dependência funcional pré-operatória é um fator de risco independente para mortalidade após cirurgias de grande porte, o status funcional dos pacientes candidatos a cirurgias complexas deveria ser avaliado de rotina. A classificação proposta por American College of Surgeons / National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP), com apenas três categorias, simplifica e facilita essa avaliação, contribuindo para uma atenção mais proativa das necessidades de suporte pós-alta hospitalar, para a determinação do risco cirúrgico do paciente de uma forma mais abrangente e para a tomada de decisão compartilhada entre paciente, seus familiares e toda a equipe de saúde.¹⁵

Em nosso estudo, observamos que 39% dos pacientes experimentaram uma piora em seu status funcional prévio à fratura, com 29% deles se tornando totalmente dependentes 18 meses após a fratura. Entre os 17 idosos que mantiveram seu status funcional anterior à fratura, 16 já eram independentes. De acordo com o estudo de Cunha e Veado,²⁰ mais de 30% dos idosos com fratura de fêmur apresentaram algum grau de dependência funcional, com 19,6% deles apresentando dependência parcial e 13,7% dependência total para realizar atividades da vida diária. Outros estudos corroboram, indicando que apenas 30% dos pacientes submetidos a intervenção de fratura de fêmur proximal retornam plenamente às suas atividades prévias e 11,6% tornam-se completamente dependentes.¹⁰

A falta de direcionamento e incentivos individual e coletivo para prevenção de fraturas em idosos e suas consequências é uma questão preocupante.²¹ Além disso, uma investigação realizada na cidade de São Paulo por Fortes *et al.*¹⁰ em 2008 revelou que existem falhas médicas no diagnóstico e tratamento da osteoporose, especialmente após fraturas osteoporóticas, onde apenas 13,9% dos pacientes receberam o diagnóstico de osteoporose e 11,6% iniciaram algum tratamento. Nesse sentido, mesmo após dez anos do trabalho relatado, nosso estudo constatou taxa semelhante, pois apenas 5 (14,3%) dos pacientes referiram o uso de medicação para tratamento da osteoporose pós-fratura, sendo o Alendronato o único fármaco utilizado. Após a fratura, encontramos um aumento na taxa de pacientes em uso de cálcio (n= 18, 51,4%), mas não de vitamina D (n= 4, 11,4%), em relação ao período pré-hospitalização. É fundamental ressaltar que a existência de fratura de baixo impacto estabelece o diagnóstico clínico de osteoporose independentemente da densitometria óssea, com indicação estabelecida de tratamento.¹²

Segundo as diretrizes da International Osteoporosis Foundation (IOF),¹ a suplementação com cálcio e vitamina D pode ser usada tanto para prevenção quanto para o tratamento da osteoporose, principalmente em indivíduos deficientes dessas substâncias. Essa suplementação tem como objetivo manter a densidade mineral óssea, reduzir o risco de fraturas e diminuir as taxas de quedas. Acerca da vitamina D, ela pode ser obtida tanto pela dieta quanto sintetizada pela pele através da exposição solar. A IOF recomenda suplementação oral desse hormônio

em quantidade igual ou superior a 800 unidades/dia em pessoas com insuficiência.

Quanto ao cálcio, para a população em geral, a melhor forma de obtenção é através da dieta, embora o consumo inadequado seja comum em maiores de 70 anos.¹ Por isso, deve-se, antes da suplementação medicamentosa, estimular o consumo de alimentos ricos em cálcio e a suplementação deve ser considerada caso não haja a ingestão adequada pela dieta.²² Ademais, o cálcio ingerido na dieta é mais seguro quanto aos efeitos colaterais.¹¹ De acordo com o compêndio de osteoporose da IOF, a ingestão de cálcio deve ser de 1.000 mg/dia.¹

Neste estudo, todos os pacientes em tratamento farmacológico pós hospitalização relataram o uso de Alendronato. Os bisfosfonatos são os medicamentos antirreabsortivos mais utilizados globalmente para o tratamento da osteoporose e o Alendronato é o medicamento mais disponibilizado pelo SUS no Brasil, pelo seu baixo custo e boa eficácia.²³

Observamos taxa de 4,9% de fraturas prévias e de 5,7% de fraturas novas. O termo "fratura em cascata" descreve a tendência contínua de um paciente sofrer múltiplas fraturas sucessivas. Uma pesquisa conduzida na Suécia com mais de 35.000 mulheres mostrou que, após uma fratura inicial, a probabilidade cumulativa de uma nova fratura em 24 meses é superior a 11%. Além disso, um terço das mulheres com idades entre 55 e 90 anos que sofreram fraturas por fragilidade já haviam experimentado fraturas anteriores.⁷

No presente estudo, apenas 36,6% haviam realizado a densitometria mineral óssea antes da hospitalização por fratura de fêmur. No Brasil, o acesso a esse exame, crucial para a detecção precoce da osteoporose e intervenção antes da ocorrência de fraturas, ainda é limitado.³ Levando em conta essas dificuldades, uma alternativa sem custo é a FRAX, que tem sido amplamente estudada como uma ferramenta para estratificação do risco de fraturas osteoporóticas. A FRAX foi desenvolvida pelo World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases e seu objetivo principal é estimar a probabilidade de fraturas osteoporóticas maiores, como fraturas de quadril, vértebra, antebraço ou úmero proximal, em um período de 10 anos, ou a probabilidade isolada de fratura de quadril nesse mesmo período.^{12,13} As entidades diferem na forma como utilizam a FRAX, estabelecendo cortes específicos para definir a indicação de tratamento. A NOF recomenda o início do tratamento farmacológico para pacientes com osteopenia quando a FRAX estima risco de fratura maior acima de 20% ou risco de fratura de quadril maior que 3% em 10 anos.¹³ Já a estratégia britânica, utilizada pelo National Osteoporosis Guideline Group (NOGG), sugere que a FRAX seja utilizada inicialmente sem a densitometria óssea; pacientes com alto risco de fratura devem ser considerados para o tratamento farmacológico, pacientes com baixo risco são tratados sem medicação e o grupo intermediário é orientado a realizar a densitometria óssea para refinar o risco de fratura.¹³

Atualmente, há uma escassez de estudos que se concentram na eficácia de tratamentos não farmacológicos para estímulo da osteogênese, redução de quedas e diminuição do risco de fraturas. De acordo com Soares *et al.*,²¹ medidas preventivas, tais



como a instalação de corrimão nas escadas, a eliminação de tapetes e pisos escorregadios no domicílio e a prática regular de exercícios físicos para fortalecimento e equilíbrio, foram identificadas como formas de reduzir o risco de quedas. Além disso, o uso reduzido de psicotrópicos e o tratamento adequado da hipertensão arterial foram fatores protetores adicionais contra quedas.

Quanto ao exercício físico, a literatura é clara quanto aos benefícios para a saúde óssea na prevenção e tratamento da osteoporose: exercícios físicos auxiliam na manutenção da massa óssea, estimulam o tônus muscular e previnem quedas.⁹ Em idosos, a OMS recomenda o mínimo semanal de 150 minutos de atividade física aeróbica moderada ou 75 minutos de atividade aeróbica vigorosa, sendo que há benefício adicional com exercícios de fortalecimento muscular e equilíbrio funcional quando feitos em mais de duas vezes na semana.²⁴ De acordo com Smirmaul, Tiedemann e Sherrington,²⁵ exercícios que apresentam um elevado grau de dificuldade em relação ao equilíbrio e que são realizados por um período de três horas ou mais por semana, podem resultar em uma redução de até 39% na taxa de quedas. Ainda, exercícios que oferecem pouco desafio ao equilíbrio e são realizados por menos de três horas por semana, apresentam uma redução de 10% nas taxas de queda.

Na nossa amostra, 41,7% dos idosos relataram uso de tabaco, atual ou prévio, e 20% de álcool (destes, 100% usavam ambas as drogas). Dentre outras medidas de mudança de estilo de vida, também são indicadas limitar a ingestão alcoólica a uma quantidade igual ou inferior a duas unidades/dia e cessar o tabagismo.^{12,22} Ações não farmacológicas, portanto, são essenciais para a prevenção primária e secundária na osteoporose.

As principais limitações do nosso estudo foram o número pequeno de nossa amostra e o insucesso no contato com 20% dos sobreviventes da amostra inicial. É fundamental que mais estudos avaliem tratamentos prévios e posteriores às fraturas osteoporóticas, tanto em hospitais públicos como privados do Brasil, juntamente com seus impactos nos desfechos, como mortalidade e status funcional do idoso. Além disso, a literatura carece de pesquisas sobre a eficácia do manejo não farmacológico da osteoporose e prevenção de quedas, tanto no contexto de prevenção primária, como secundária.

Concluindo, mesmo com o acesso limitado à densitometria mineral óssea no SUS, a ferramenta gratuita FRAX pode estratificar o risco de fratura de baixo impacto. Contudo, esse tipo de fratura já estabelece diagnóstico clínico de osteoporose e deve ser tratada como tal para ser evitada a “cascata de refratura”. Enfim, a fratura osteoporótica de fêmur proximal tem um impacto substancial na morbimortalidade, com queda no status funcional dos idosos sobreviventes. Apesar de as prevenções primária e especialmente secundária da fratura serem cada vez mais consensuais na literatura, parece não haver sensibilização suficiente ao tema ainda.

AGRADECIMENTOS

A Raquel de Oliveira Lopes, pela gentil ajuda com a organização das planilhas de Excel e a todos os funcionários

administrativos da Área de Medicina Interna do INTO, pela disponibilidade em auxiliar na pesquisa sempre.

REFERÊNCIAS

1. IOF Board and Executive Committee. IOF Compendium of Osteoporosis. 2o ed. Vol. 1. International Osteoporosis Foundation; 2019. 92 p.
2. Pinheiro MM, Eis SR. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* março de 2010;54(2):164–70.
3. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* julho de 2014;58(5):434–43.
4. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007 [citado 15 de abril de 2023]. Disponível em: www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html
5. Fontes TMP, Araújo LFB de, Soares PRG. Osteoporose no climatério I: epidemiologia, definição, rastreamento e diagnóstico. *FEMINA.* abril de 2012;40 (2).
6. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* março de 2009;20(3):399–408.
7. Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångéus A, Ortsäter G, Libanati C. History of Previous Fracture and Imminent Fracture Risk in Swedish Women Aged 55 to 90 Years Presenting With a Fragility Fracture. *J Bone Miner Res.* maio de 2020;35(5):861–8.
8. Singer A, Exuzides A, Spangler L, O'Malley C, Colby C, Johnston K, Agodoa I, Baker J, Kagan R. Burden of Illness for Osteoporotic Fractures Compared With Other Serious Diseases Among Postmenopausal Women in the United States. *Mayo Clin Proc.* janeiro de 2015;90(1):53–62.
9. Stolnicki B, Oliveira LG. Para que a primeira fratura seja a última. *Rev Bras Ortop.* março de 2016;51(2):121–6.
10. Fortes ÉM, Raffaelli MP, Bracco OL, Takata ETT, Reis FB, Santili C, Lazaretti-Castro M. High morbid-mortality and reduced level of osteoporosis diagnosis among elderly people who had hip fractures in São Paulo City. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol.* outubro de 2008;52(7):1106–14.
11. Oliveira LG, Carneiro MLRG, Souza MPG, Souza CG, Moraes FB, Camargo FL. Atualização do Tratamento Medicamentoso da Osteoporose. *Rev Bras Ortop.* outubro de 2021;56(05):550–7.
12. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria B, Moreira C, Fernandes CE, Castro CHM, Zerbini CF, Domiciano DS, Mendonça LMC, Pompei LM, Bezerra MC, Loures MAR, Wender MCO, Lazaretti-Castro M, Pereira RMR, Maeda SS, Szejnfeld VL, Borba VZC.



- Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57:452–66.
13. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. outubro de 2014;25(10):2359–81.
 14. Couto FBD, Perracini MR. Análise multifatorial do perfil de idosos ativos com história de quedas. *Rev Bras Geriatr E Gerontol*. dezembro de 2012;15(4):693–706.
 15. Scarborough JE, Bennett KM, Englum BR, Pappas TN, Lagoo-Deenadayalan SA. The Impact of Functional Dependency on Outcomes After Complex General and Vascular Surgery. *Ann Surg*. março de 2015;261(3):432–7.
 16. Daniachi D, Netto A dos S, Ono NK, Guimarães RP, Polesello GC, Honda EK. Epidemiology of fractures of the proximal third of the femur in elderly patients. *Rev Bras Ortop Engl Ed*. julho de 2015;50(4):371–7.
 17. Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhelli D, Gallazzi M, Sinigaglia L. Prevalence of Osteoporosis by Educational Level in a Cohort of Postmenopausal Women. *Osteoporos Int*. 1o de março de 1999;9(3):236–41.
 18. Crespo CJ, Smit E, Andersen RE, Carter-Pokras O, Ainsworth BE. Race/ethnicity, social class and their relation to physical inactivity during leisure time: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Prev Med*. janeiro de 2000;18(1):46–53.
 19. Wang MC, Dixon LB. Socioeconomic influences on bone health in postmenopausal women: findings from NHANES III, 1988–1994. *Osteoporos Int*. janeiro de 2006;17(1):91–8.
 20. Cunha U, Veado MAC. Fratura da extremidade proximal do fêmur em idosos: independência funcional e mortalidade em um ano. *Rev Bras Ortop*. 2006;41(6):195–9.
 21. Soares DS, Mello LM, Silva AS, Nunes AA. Análise dos fatores associados a quedas com fratura de fêmur em idosos: um estudo caso-controle. *Rev Bras Geriatr E Gerontol*. junho de 2015;18(2):239–48.
 22. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis— 2020 Update Executive Summary. *Endocr Pract*. maio de 2020;26(5):564–70.
 23. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose [Internet]. 451 jun 9, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/osteoporose-pcdt.pdf/view>
 24. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance [Internet]. 2020 [citado 14 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240014886>
 25. Smirmaul BPC, Tiedemann A, Sherrington C. Infographic: Exercise to prevent falls in older adults. *Br J Sports Med*. março de 2019;53(6):337–8.



ARTIGO DE REVISÃO

ETODOLACO. EFICÁCIA ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA EM OSTEOARTRITE. UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NÃO SISTEMÁTICA SOBRE A SEGURANÇA GÁSTRICA, CARDIOVASCULAR, RENAL E EM ALERGIA DO ETODOLACO

ETHODYLAC. ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFICACY IN OSTEOARTHRITIS. A NON-SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW ON THE GASTRIC, CARDIOVASCULAR, RENAL, AND ALLERGY SAFETY OF ETODOLAC

CG Souza¹, MPG Souza²

Resumo

Os Autores destacam a importância da inflamação e realçam a participação do processo inflamatório na osteoartrite. Discutem o mecanismo de ação dos AINEs, dos coxibes em geral e do etodolaco em particular. Fazem uma revisão direcionada da literatura deste século sobre o etodolaco sob o ponto de vista da eficácia anti-inflamatória na osteoartrite, da eficácia analgésica e da segurança cardiovascular, gástrica, renal e em alergia.

Abstract

The Authors emphasize the significance of inflammation and its role in osteoarthritis. They discuss the mechanisms of action of NSAIDs, coxibs, and etodolac in treating this condition. Additionally, they conduct a thorough review of literature in the 21st century on etodolac, examining its anti-inflammatory and analgesic efficacy and evaluating its safety with regard to cardiovascular, gastric, renal, and allergy-related issues.

INTRODUÇÃO

A inflamação é o processo patológico mais presente nas doenças, inclusive nas doenças mecânicas e nas traumáticas.¹ Frequentemente os médicos precisam prescrever AINEs a seus pacientes inflamados.^{2,3} Frequentemente os pacientes se automedicam com AINEs para as mais diferentes situações. Por isso os AINEs são os medicamentos mais vendidos nas farmácias de todo o mundo, apesar de seus conhecidos eventos adversos.⁴ Na maioria das indústrias farmacêutica os AINEs são seu principal produto. Sempre será atual discutir AINEs.

Por exemplo, no caso da inflamação da membrana sinovial na osteoartrite (OA), sem o uso de um anti-inflamatório eficaz a inflamação progredirá e acelerará o processo degenerativo.^{5,6} Também, os fitoterápicos que devem ser usados para tratar a inflamação cartilaginosa da OA demoram para fazer

seu efeito^{2,7} e o paciente precisará também de um AINE como medicação de resgate nas agudizações.¹

O etodolaco é um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) que foi desenvolvido e introduzido no mercado sob o nome comercial "Lodine" em 1991. O ácido 2-(1,8-Diethyl-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b] indol-1-yl) acético, que é a estrutura química básica do etodolaco, não é diretamente derivado de um ácido acético específico. No entanto, ele é uma molécula sintética projetada especificamente para atuar como um anti-inflamatório não esteroide (AINE).⁸

Esta apresentação e atualização bibliográfica não sistemática está baseada em estudos da eficácia anti-inflamatória do etodolaco na osteoartrite OA, na analgesia em pós-operatórios, na segurança gástrica, característica dos coxibes, na segurança cardiovascular, na segurança renal e na segurança em alergia.

¹Graduado (1996) e Doutorado (2007) pela FMUSP. Diretor Científico da Consultoria Médica Souza e Passini.

²Graduado (1963) e Doutorado (1988) pela FMUSP. Médico Ortopedista do IOT do HC da FMUSP (1964-2007).

EVOLUÇÃO DOS AINEs: DA ASPIRINA AOS COXIBES

A inflamação e seus sinais cardiais, dor, calor, rubor e tumor foram descritos pela primeira vez por Celso no século 1.⁹ Aparentemente não se deu muito valor a esta informação.

Ao longo de muitos anos usaram-se chás e poções obtidos de vegetais para tratar as doenças.⁵ Por exemplo, chá da casca do salgueiro para tratar a dor e a febre.⁹

Com a evolução da química orgânica foram extraídos os princípios ativos dos medicamentos naturais que eram usados até então,⁵ como a salicina extraída do chá de casca de salgueiro.⁹

Nos séculos 18 e 19 médicos químicos (hoje farmacêuticos) modificaram esses princípios ativos,⁵ como o ácido salicílico (AS) obtido a partir da salicina.⁹ A expressão “anti-inflamatório” só foi usada em meados do século 19 em relação ao efeito do ácido salicílico na podagra úrica.⁹

O AS natural foi acetilado a AAS em 1820 por Leroux, mas o AAS só foi obtido sinteticamente por Felix Hoffman em 1898 e se tornou o primeiro medicamento sintético a ser usado.⁹ A produção e uso de medicamentos sintéticos mudou a medicina e a farmácia do século 20.⁵

Durante o século 20 novos sais foram sintetizados e testados seus efeitos. Alguns foram descobertos como sendo anti-inflamatórios. Alguns sais anti-inflamatórios foram modificados e serviram de base para a criação de anti-inflamatórios mais potentes e mais seguros.^{2,9}

O etodolaco não é derivado de outro AINE, mas é uma molécula AINE desenvolvida independentemente para proporcionar alívio da dor e redução da inflamação, assim como outros AINEs. Ele tem uma estrutura química única, e seu mecanismo de ação é semelhante ao de outros AINEs, inibindo a produção de prostaglandinas, que são substâncias envolvidas na inflamação e na sensação de dor. É um AINEs inibidor preferencial da COX2. A dose oral de 400 mg produz uma concentração plasmática de 3,20 µg/mL que se inicia 30 minutos após a ingestão oral e atinge seu pico em 60 minutos. Este pico é mantido por 6 horas ou mais.⁸

Em 1950 foi descoberto e descrito o efeito anti-inflamatório do cortisol endógeno (Prêmio Nobel). Os anti-inflamatórios não esteroidais foram reunidos então sob as siglas AINE ou AINH.

Os mediadores químicos da inflamação também foram muito estudados. Foram encontrados mais de 20 grupos de mediadores. Dos 12 grupos mais estudados, (Tabela 1) três são trombogênicos. Isto é, a inflamação pode ser trombogênica.⁵

Os mediadores químicos da inflamação considerados mais importante são os derivados do ácido araquidônico. Na cadeia do ácido araquidônico são produzidos prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e leucotrienos (LT).⁶ PG promovem reações inflamatórias e também de proteção celular da parede do estômago¹⁰ e do parênquima renal.¹¹ O TX inibe a agregação plaquetária, ou seja, é anticoagulante.

Duas enzimas (ciclooxigenases COX1 e COX2) atuam nessa cadeia. A COX1 estimula a produção de TX, de PG inflamatórias e das PG que tiram a proteção do estômago¹⁰ e do parênquima

Mediadores Inflamatórios

Prostaglandinas, prostaciclina e leucotrienos.

Citocinas inflamatórias. IL-6, IL1b, TNF-a.

Radicais livres produtos da oxidação, incompleta.

Mediadores Vasoativos

Aminas (Histamina e Serotonina).

Óxido Nítrico (NO).

Mediadores Trombogênicos

Sistema complemento.

Sistema de coagulação (fator de Hageman).

Fator de ativação plaquetária.

Degeneradores (Proteases)

Metaloproteases Matriciais.

Colagenases, Estremolisinas.

Outros eicosanoides e neuropeptídeos.

Componentes lisossômicos dos leucócitos.

Tabela 1. Mediadores químicos da inflamação⁵.

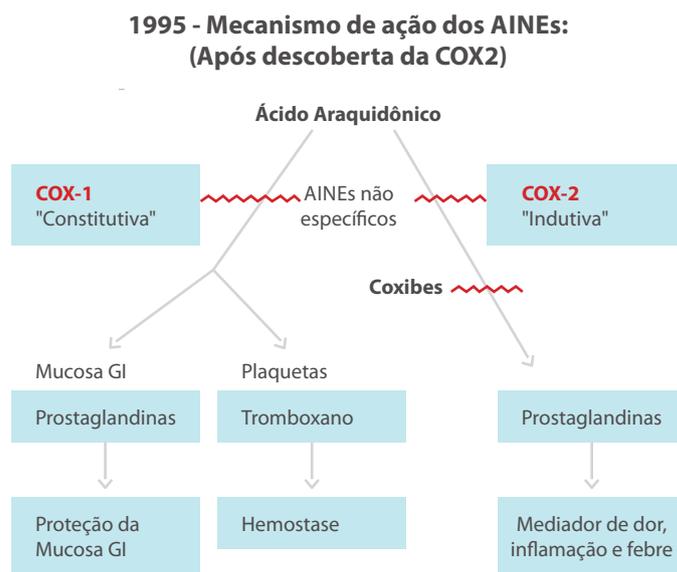


Figura 1. Cadeia do ácido araquidônico.¹²

renal.¹¹ A COX2 estimula apenas a produção de PG inflamatórias, não inibe a coagulação, nem agride o estômago (Figura 1¹²).^{4,10,12}

A existência da COX1 havia sido prevista por John Vane em 1951 (Prêmio Nobel), mas só foi identificada em 1991. Na mesma época foi identificada a COX2 e identificadas suas funções.^{11,12,13} Pareceu então que o ideal seria inibir só a COX2 e não a COX1. Os vários AINEs inibem estas COX em graus variados,

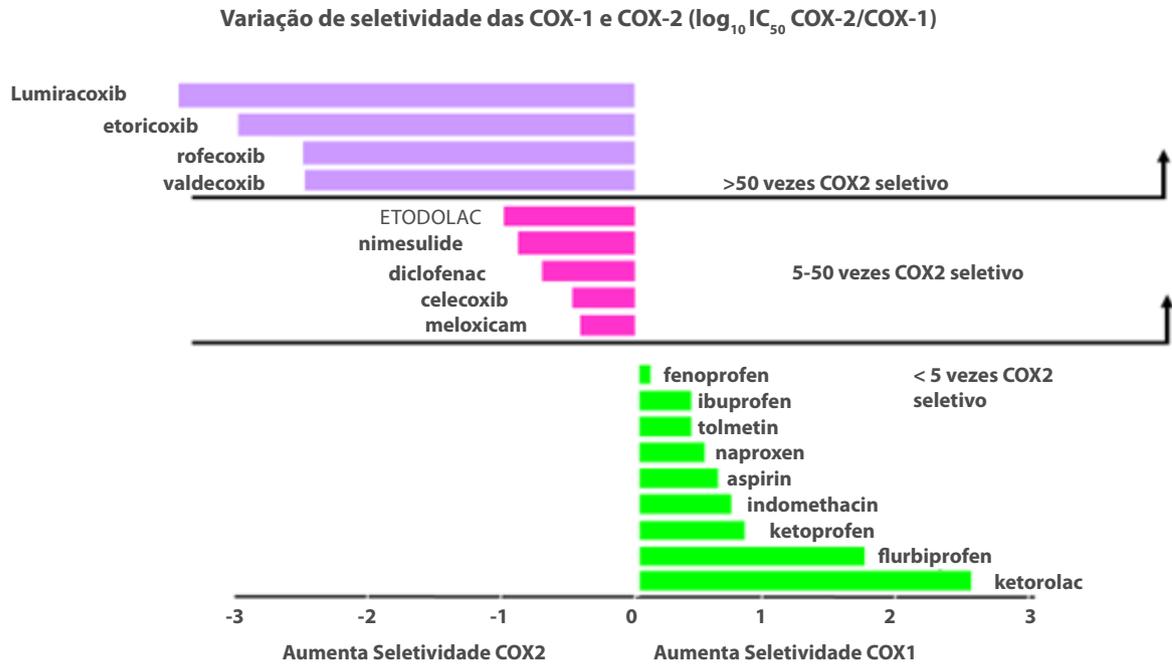


Figura 2. Seletividade dos AINEs.¹⁴

sendo então responsáveis tanto pela maior ou menor ação anti-inflamatória, como pelos seus efeitos colaterais.^{4,12}

Então, na última década do século 20 foram desenvolvidos novos AINEs inibidores seletivos da COX2 e estudada a seletividade dos AINEs já existentes, por exemplo, o etodolaco, em relação às COX.^{8,10} A Figura 2¹⁴ mostra esta relação.

Os quatro primeiros AINEs da Figura 2¹⁴, isto é, os AINEs com maior seletividade para a COX2, provocaram eventos adversos graves. Alguns foram retirados do mercado: o lumiracoxibe por hepatotoxicidade, o rofecoxibe por EAs cardiovasculares, e o valdecoxibe por risco cardiovascular e de Steven-Johnson. Ao etorecoxibe foi limitada a dose e dificultada a dispensação.

O 5º AINE da Figura 2 é o etodolaco. Então, no começo do século 21 foi desencadeada uma nova onda de estudos sobre a segurança do etodolaco, procurando EAs graves, sua eficácia analgésica e sua atuação na osteoartrite (OA).

OSTEOARTRITE

Ainda sabemos pouco sobre osteoartrite. Só recentemente (1.995) foi aceito que artrite e artrose são fases diferentes da mesma doença, a osteoartrite.⁵

OA é uma doença que pode se iniciar em jovens. Como tem longa evolução pode se manifestar só quando o paciente for idoso. Pode haver uma predisposição individual, e mesmo familiar, para OA.⁵

Teoricamente a doença progride por fases: 1A= inflamação de uma cartilagem agredida; 1B=degeneração superficial da cartilagem agredida; 2A= alteração físico-química do líquido sinovial; 2B= inflamação da membrana sinovial; 3A= degeneração profunda da cartilagem; 3B= hipertrofia do osso periarticular (osteofitose) e subcondral.¹⁵

Como a cartilagem articular é aneural e avascular sua

Fase, Processo Patológico e Quadro Clínico.

0. Pré osteoartrite	Agressão. Fatores predisponentes.
1A. Inflamação da cartilagem	Assintomática.
1B. Pré artrose (deg. cartilag.)	Dor no sobre uso, crepitação. RM e RX.
→	Dor de ritmo mecânico (protocinética).
2A. Sinovite (inflam. sinovial)	Dor de ritmo inflamatório.
2B. Artrite (derrame sinovial)	Dor incapacitante, aumento volume.
3A. Artrose (degen. articular)	Dor e incapacitante ao movimento.
3B. Degeneração óssea	Espessam. subcondral e osteofitose.
4. Hipotrofia de músculo e ligamentos peri articulares	Insuficiência articular, impotência funcional.

Tabela 2. Fases e quadro clínico da osteoartrite.¹⁵

doença não dói e a progressão é lenta, pois seu metabolismo é lento. Não temos marcadores biológicos e clínicos para elas. Para tratar as fases 1A, 1B e 2A usamos suplementos naturais, seguros para uso prolongado.² Para tratar a fase 2B e suas recaídas usamos AINEs.¹ O etodolaco é um AINE dos mais usados nesta situação.¹⁶

ESTUDOS EM EFICÁCIA ANTI-INFLAMATÓRIA NA OSTEOARTRITE

Por ser um inibidor seletivo da COX2 o etodolaco é muito eficaz como anti-inflamatório na fase de inflamação sinovial (artrite) da osteoartrite. Selecionamos alguns estudos para demonstra-lo.



Em 1994 Todesco *et al*¹⁶ avaliaram a eficácia e segurança de 300 mg de etodolaco duas vezes ao dia em 315 pacientes com idade \geq 60 anos, com comorbidades, e osteoartrite em fase sinovial. Houve melhora significativa em todas as variáveis clínicas avaliadas. Os autores concluíram que o Etodolaco é um tratamento eficaz e bem tolerado em pacientes idosos com doença inflamatória articular ativa.¹⁶

Mejjad *et al*¹⁷ em 2.000 avaliaram a eficácia de uma dose única de 300 mg de etodolaco em 16 pacientes com osteoartrite unilateral de quadril com dor e claudicação. Foi um estudo duplo cego, cruzado e placebo controlado. Aos 0, 60, 120 e 180 minutos a dor foi avaliada pela VAS e a claudicação pelo Locômetro de Bessou. Aos 60 minutos a dor já estava diminuída, mas a claudicação foi corrigida significativamente aos 180 minutos quando a dor estava bem reduzida.¹⁷

Pareek *et al*⁶ em 2010 compararam a eficácia e segurança de etodolaco 300 mg, 2X/dia, e etodolaco 300 mg + paracetamol 500 mg, 2X/dia, em crises agudas de OA de joelhos. Foi um estudo de grupos paralelos, randomizado, duplo cego, comparativo, multicêntrico com 220 pacientes entre 40 e 70 anos. A associação foi estatisticamente superior em todos os parâmetros analisados no estudo.⁶

Kumar *et al*¹⁸ em 2023 compararam 70 pacientes com OA de joelhos, 35 (20M/15F) tomando 400 mg de etodolaco 2X/d e 35 (14M/21F) tomando 8 mg de lornoxicam 2X/d. Avaliaram em 0, 3, 6 e 12 semanas. A diferença na VAS, e no WOMAC foram significantes a favor do etodolaco Flatulência, dispepsia e náusea foram EAs mais frequentes no grupo lornoxicam.¹⁸

ESTUDOS EM EFICÁCIA ANALGÉSICA

Como já dissemos, os AINEs são também analgésicos com eficácia variável contra a dor. Selecionamos aqui alguns estudos que mostram a forte eficácia analgésica do etodolaco.

Koisuka *et al*⁸, anestesiológicas, em 2004 verificaram a analgesia promovida pelo etodolaco (400 mg por sonda gástrica) associado a um supositório de buprenorfina no pós-cirúrgico imediato de revascularização cardíaca com esternotomia. Estes pós-operatórios exigem analgesia imediata para facilitar a respiração, exigem evitar sangramento e evitar gastralgias. Então, opioides e inibidores da COX1 devem ser evitados. Consideraram a analgesia por 400 mg de etodolaco como eficaz.⁸

Lin *et al*, em 2006,¹⁹ em estudo duplo cego compararam etodolaco 600 mg em três doses (0, 1 e 2 dias) com dexametasona, 8 mg, depois 4 mg, depois 2 mg na dor e inflamação pós-operatória do tratamento endodôntico de 90 pacientes (38M/52F) de 18 a 64 anos de idade (média 35,8 anos). Todos os dentes operados tinham inflamação periapical. A dexametasona é o tratamento padrão para esta situação neste serviço israelense. Concluem que o etodolaco produz a mesma analgesia que a dexametasona. Provavelmente seja pela ação anti-inflamatória¹⁹ e analgésica.

Kumar *et al* em 2009³ publicaram uma revisão sistemática de nove estudos randomizados, placebo controlado, em vários pós-operatórios imediatos. Concluem que o NNT para tratar 50% da dor é de 4,8 (3,5 a 7,8) com 100 mg e de 3,3 (2,7 a 4,2) com 200 mg. Comparam este NNT com os obtidos em outros

estudos com outros AINEs e concluem que são semelhantes e mais seguros.³

Tirunagaki *et al*²⁰ em 2009 fizeram uma revisão sistemática na Biblioteca Cochrane da eficácia analgésica de doses orais únicas de etodolaco no tratamento da dor pós-operatória moderada a grave. Foram 9 estudos randomizados, duplo cegos e placebo controlados com n=1.459 e doses de 25 mg a 1.200 mg (maioria entre 100 e 200 mg). O NNT para alívio de 50% da dor ao longo de 4 a 6 horas foi de 4,8 (intervalo de confiança de 3,5 a 7,8) para o etodolaco 100 mg e de 3,3 (IC de 2,7 a 4,2) para o etodolaco 200 mg. Os eventos adversos não foram relacionados diretamente à droga e não diferiram do grupo placebo.²⁰

Pareek *et al*²¹ agora em 2011, compararam a eficácia analgésica da injeção de etodolaco 400 2X/dia e de diclofenado 75 mg 3X/dia no pós-operatório ortopédico imediato e mediato de 158 pacientes. As medidas do VAS em 4, 8, 12 e 24 horas favoreceram o etodolaco.²¹

Akbulut *et al*²² em 2013 compararam etodolaco, diclofenaco potássico e naproxeno na dor, edema e trismo após extração do terceiro molar impactado. Este tipo de estudo é padrão para avaliar eficácia analgésica de fármacos. Foi um estudo randomizado e duplo cego com 42 pacientes jovens. Os 3 grupos tomaram o AINE 1 hora antes da cirurgia. As extrações ocorreram sob anestesia local. A dor foi avaliada pela VAS na 6ª e 12ª horas e no 1º, 2º, 3º, 5º, e 7º dias subsequentes. Não houve diferença estatística. Inchaço e trismo foram avaliados no 2º e 7º dias. O diclofenaco foi estatisticamente melhor no inchaço do 2º dia. Não houve diferenças no 7º dia e nenhuma diferença para o trismo.²²

Óztürk *et al*²³ em 2013 compararam a eficácia e segurança de etodolaco 400 mg e 800 mg e paracetamol 1.000 mg, todos eles em dose única oral em 1.047 crises de enxaqueca. Não houve diferença significativa em resposta da dor em 2 horas, desaparecimento da dor em 2 horas, sustentação do resultado e recaídas.²³

Silva de Oliveira *et al*²⁴, em 2016, extraíram o 3º molar mandibular de 22 pacientes jovens e compararam a eficácia analgésica de etodolaco com ibuprofeno. Concluem que a ação na dor, no inchaço e no trismo foi superior com o etodolaco.²⁴

ESTUDOS EM SEGURANÇA GÁSTRICA

Por ser um inibidor fraco da COX1, não é esperado que o etodolaco provoque problemas gastrointestinais. No estudo de Todesco *et al*¹⁶ citado anteriormente apenas 30 pacientes apresentaram efeitos adversos mínimos. Foi encontrado sangue oculto nas fezes, que é um marcador sensível de sangramento gastrointestinal, em apenas 6 pacientes (2%). E isto poderia ter acontecido naqueles pacientes por outras causas.

Nishihara *et al*²⁵ em 2001, reportaram que o etodolaco é usado como anti-inflamatório e analgésico, com sucesso, em OA de cachorros, com dose única diária. Porém, AINEs frequentemente causam úlcera no trato gastrointestinal alto de cachorros. Verificaram então a segurança gástrica em 15 cachorros jovens, machos, castrados, saudáveis com aspirina, 25 mg/Kg de peso 2X/d; placebo, 2X/d e etodolaco, 15 mg/Kg de peso 1X/dia + placebo 1X/d. Fizeram gastroscopia e exames hematológicos e sorológicos nos dias 0, 3, 7, 19, 14, 17, 21, 24 e 28. Concluíram



que etodolaco é seguro para ser usado em cachorros com osteoartrite.

Weideman *et al*¹⁰ em 2004 selecionaram 16.286 pacientes adultos ambulatoriais que tomaram etodolaco (o 5º na Figura 2) ou naproxeno (o 13º na Figura 2) em doses terapêuticas, em três anos. Concluem que etodolaco e naproxeno têm baixas taxas de eventos gástricos (0,24% e 0,90% respectivamente), mesmo quando associados a aspirina em baixas doses.¹⁰

Öztürk *et al*²³ em 2013 compararam a eficácia e segurança de etodolaco 400 mg e 800 mg e paracetamol 1.000 mg, todos eles em dose única oral em 1.047 crises de enxaqueca. Não houve diferença significativa na diminuição em 24 horas de náuseas, vômitos, fofobia, fonofobia. Eventos adversos relacionados às drogas foram menores de 1%.²³

ESTUDOS EM SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

Como os quatro coxibes mais seletivos para a COX2 tiveram problemas relacionados ao sistema cardiovascular, e o etodolaco é o 5º na lista (Figura 2), houve a preocupação de avaliar o efeito do etodolaco neste sistema.

Motsko *et al*²⁶ em 2006 estudaram a segurança cardiovascular de AINEs em 12.188 eventos em pessoas maiores de 35 anos (146 já haviam tido eventos cardiovasculares). Os AINEs foram usados a mais de 180 dias e a menos de 180 dias (chamaram de Evento Adverso “tardio” e EA “precoce”). Etodolaco, celecoxibe, rofecoxibe, e naproxeno foram comparados com ibuprofeno. Depois etodolaco foi comparado com celecoxibe e rofecoxibe. Os resultados foram ajustados pelo método de Regressão de Multivariáveis de Cox. Como resultado não houve EA cardiovascular “precoce” nem “tardio” com etodolaco e naproxeno. Não houve EA “precoce”, mas houve EA cardiovascular “tardio” com rofecoxibe e celecoxibe, principalmente nos pacientes maiores de 65 anos de idade.²⁶

Schmidt *et al*¹³ em 2022 analisaram 2 milhões de prontuários do Registro Nacional de Saúde da Dinamarca de pacientes que tivessem recebido prescrição de etodolaco, meloxicam, celecoxibe, etorecoxibe e diclofenaco, de 1999-2020. Procuraram Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE em inglês) e encontraram taxas maiores com diclofenaco, depois com etorecoxibe e celecoxibe e baixa incidência com etodolaco e meloxicam. O efeito foi mais forte em mulheres; em indivíduos com maior risco cardiovascular prévio; e com doses mais altas de diclofenaco.¹³

ESTUDOS EM SEGURANÇA EM ALERGIA

Aktas *et al*²⁷ em 2016 selecionaram 67 pacientes multi-reativos com urticária e angioedema a vários AINEs. Após 90 meses (média) da última reação administraram placebo, depois 100 mg de etodolaco a cada hora até completarem 400 mg. Foram seguidos por 20 meses e só um paciente relatou o EA alergia.²⁷

ESTUDOS EM SEGURANÇA RENAL

Os AINEs são potenciais agentes nefrotóxicos. Em 1999 foi proposto que os inibidores seletivos da COX2 não provocariam EAs renais.¹¹

Svensden *et al*¹¹ em 2.000, em estudo randomizado, duplo

cego, cruzado (3 vezes), placebo controlado compararam os efeitos de etodolaco, ibuprofeno e placebo em 18 voluntários saudáveis medicados durante 14 dias. Foi usada a dose de 300 mg de etodolaco e 800 mg de ibuprofeno e avaliados nove marcadores de injúria renal. Concluem que há pequenas diferenças entre as drogas, com prejuízo para o ibuprofeno, mas que as duas são muito seguras para a função renal.¹¹

Borges *et al*²⁸ em 2013 compararam a função renal em quatro AINEs usados oralmente em cachorros saudáveis e concluíram que etodolaco não provoca distúrbios renais em cachorros.²⁸

CONCLUSÕES

Do exposto podemos concluir que o etodolaco é um AINE bastante eficaz contra a inflamação e a dor. Tem muita indicação para ser usado em OA por sua eficácia e grande segurança nesses pacientes.

Apesar de ser um inibidor bastante potente para a COX2 o etodolaco não apresenta EAs cardiovasculares.

Por ser um inibidor fraco da COX1 o etodolaco não tem Eas gastrointestinais e renais.

No único, porém bastante extenso, estudo apresentado em segurança em alergia, o etodolaco revelou-se hipoalergênico.

REFERÊNCIAS

1. Souza MPG, Souza CG. Manejo Estratégico da Osteoartrite. Anti-inflamatórios Fitoterápicos. Harpagosídeos. Rev ABOOM. 2017;11:9-12.
2. Souza CG, Souza MPG. Tratamento da Osteoartrite: Colágeno Hidrolisado (CH) X Colágeno Não-Hidrolisado 2 (CN2). Rev ABOOM. 2018;14:9-11.
3. Tirunagari SK, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(3):CD007357.
4. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(13):7563-8.
5. Souza MPG, Souza CG. Fisiopatologia da Osteoartrite. In: Oliveira, Lindomar Guimarães. Tratado de Doenças Osteometabólicas. Goiânia: Kelps, 2020. p. 721-735.
6. Pareek A, Chandurkar N, Ambade R, Chandanwale A, Bartakke G. Efficacy and safety of etodolac-paracetamol fixed dose combination in patients with knee osteoarthritis flare-up: a randomized, double-blind comparative evaluation. Clin J Pain. 2010;26(7):561-6.
7. Camargo FL, Moraes FB, Paranyhyba RM. Osteoartrite. Opções de Tratamento. In: Oliveira, Lindomar Guimarães. Tratado de Doenças Osteometabólicas. Goiânia: Kelps, 2020. p. 737-758.
8. Koizuka S, Saito S, Obata H, Sasaki M, Nishikawa K, Takahashi K, *et al*. Oral etodolac, a COX-2 inhibitor, reduces postoperative pain immediately after fast-track cardiac surgery. J Anesth. 2004;18(1):9-13.
9. Roca AJ. Historia de Los Medicamentos. Sociedade Colombiana de Medicina. 2008. p. 1-295.



10. Weideman RA, Kelly KC, Kazi S, Cung A, Roberts KW, Smith HJ, *et al.* Risks of clinically significant upper gastrointestinal events with etodolac and naproxen: a historical cohort analysis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1322-8.
11. Svendsen KB, Bech JN, Sørensen TB, Pedersen EB. A comparison of the effects of etodolac and ibuprofen on renal haemodynamics, tubular function, renin, vasopressin and urinary excretion of albumin and alpha-glutathione-S-transferase in healthy subjects: a placebo-controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(5):383-8.
12. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*. 1995;44(1):1-10.
13. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Cardiovascular Risks of Diclofenac Versus Other Older COX-2 Inhibitors (Meloxicam and Etodolac) and Newer COX-2 Inhibitors (Celecoxib and Etoricoxib): A Series of Nationwide Emulated Trials. *Drug Saf*. 2022;45(9):983-994.
14. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790-804.
15. Souza MPG, Souza CG. MSM e seu papel no estresse oxidativo, na osteoartrite e no sistema músculo-esquelético. *Rev ABOOM* 2020;18:8-13.
16. Todesco S, Del Ross T, Marigliano V, Ariani A. Efficacy and tolerability of etodolac in aged patients affected by degenerative joint disease (osteoarthritis) in its active phase. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1994;14(1):11-26.
17. Mejjad O, Favre S, Dujardin F, Thomine J, Le Loët X, Weber J. Efficacy of etodolac on gait in hip osteoarthritis as assessed by Bessou's locometer: a randomized, crossover, double-blind study versus placebo. *Groupe de Recherche sur le Handicap de L'appareil Locomoteur. Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(3):230-5.
18. Kumar U, Ranjan P, Ranjan A, Kumar H, Kumar D, Prasad K. The clinical assessment of etodolac and lornoxicam in patients with osteoarthritis (OA) of the knee joint at a tertiary centre in Bihar. *Journal of Pharmaceutical Negative Results* 2023;14(3):667-71.
19. Shaul Lin, Liran Levin, Omri Emodi, Imad Abu El-Naaj, Micha Peled. Etodolac versus dexamethasone effect in reduction oftreatment: A double-blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:814-817.
20. Tirunagari SK, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(3):CD007357.
21. Anil Pareek, Nitin Chandurkar, Anil Gupta, Vatin Desai, Hiranya Kumar S, Amit Swamy, *et al.* Comparative evaluation of efficacy and safety of etodolac and diclofenac sodium injection in patients with postoperative orthopedic pain. *Current Medical Research & Opinion* 2011;27(11):2107-2115.
22. Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, Çölok G. Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: a randomised, double-blind, crossover study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(2):e149-56.
23. 23. Öztürk V, Erta M, Baykan B, Sirin H, Özge A; Mig-Etol Study Group. Efficacy and safety of 400 and 800 mg etodolac vs. 1,000 mg paracetamol in acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, crossover, multicenter, phase III clinical trial. *Pain Pract*. 2013;13(3):191-7.
24. 24. Silva de Oliveira JC, Grossi de Oliveira GA, Bassi AP. Comparative Assessment of the Effect of Ibuprofen and Etodolac on Edema, Trismus, and Pain in Lower Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(8):1524-30.
25. 25. Nishihara K, Kikuchi H, Kanno T, Tanabe S, Sarashina T, Uzuka Y. Comparison of the upper gastrointestinal effects of etodolac and aspirin in healthy dogs. *J Vet Med Sci*. 2001;63(10):1131-3.
26. 26. Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, Wilson JP, Barner JC, Lawson KA, *et al.* Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Saf*. 2006;29(7):621-32.
27. Aktaş A, Kurt E. Long-Term Use and Tolerability of Etodolac In Patients With Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Urticaria and Angioedema. *CBU-S-BED* 2016;3(4):437-441.
28. Borges M, Marini Filho R, Laposy CB, Guimarães-Okamoto PT, Chaves MP, Vieira AN, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: changes on renal function of healthy dogs. *Acta Cir Bras*. 2013;28(12):842-7.



ARTIGO DE REVISÃO

DESCOMPRESSÃO ENDOSCÓPICA LOMBAR PERCUTÂNEA NO TRATAMENTO DA ESTENOSE DA COLUNA SECUNDÁRIA A FRATURAS OSTEOPORÓTICAS SUBMETIDAS PREVIAMENTE À CIMENTOPLASTIA VERTEBRAL PERCUTÂNEA: RELATO DE CASO

ENDOSCOPIC LUMBAR DECOMPRESSION IN THE TREATMENT OF SPINE STENOSIS SECONDARY TO OSTEOPOROTIC FRACTURES PREVIOUSLY SUBJECTED TO PERCUTANEOUS VERTEBRAL AUGMENTATION: CASE REPORT

Marcos Tadeu Richard Ferreira¹, Cecília Richard², Jose Roberto Pinto Barbosa³

Resumo

O tratamento cirúrgico da compressão radicular seja por hérnia discal, ou por alterações espondilóticas que podem levar a estenose do canal vertebral ou foraminal, vem sofrendo uma radical mudança desde as últimas décadas do século passado (1), no que se diz respeito ao acesso cirúrgico. A utilização de técnicas de cirurgia minimamente invasiva como a endoscopia com mínima sedação e anestesia local, assim como a evolução tecnológica dos sistemas de lentes, de aquisição e gravação de imagens, iluminação, e instrumental específico, vem criando novos horizontes para os modernos cirurgões de coluna. O acesso minimamente invasivo, através da endoscopia assim como ocorreu em outras especialidades médicas, vem revolucionando e aumentando consideravelmente o espectro de suas indicações, no tratamento das patologias que acometem a coluna, tanto degenerativas, traumáticas, quanto infecciosas e tumorais. A porta aberta inicialmente através do Triângulo de Kambin(1) para o tratamento da hérnia discal, permitiu a colocação do olho do cirurgião dentro do processo patológico, através de um mínimo acesso, ocasionando um maior conhecimento sobre as diversas causas que provocam dores na coluna. Num passado recente, a abordagem das patologias supra citadas, independente das vias de acesso, sendo em maior escala na macrocirurgia, provocavam lesões traumáticas na área das estruturas neurais pertencentes ao segmento dorsal dos nervos lombares. (2,3 e 4). A instabilidade resultante da ressecção das estruturas ósseas e ligamentares são bem discutidas na literatura (5,6,7,8,9 e 10). Ao não ocasionar nenhuma lesão muscular ou óssea. A discectomia transforaminal percutânea endoscópica produz menos sangramento, proporcionando assim uma rápida recuperação com menor quantidade de tecido cicatricial, quando comparada a microdiscectomia convencional aberta (11). A discectomia transforaminal percutânea endoscópica é uma técnica cirúrgica minimamente invasiva para tratar hérnia discal lombar, a estenose foraminal através de um acesso lateral com auxílio de um endoscópio. (11,12,13,14,15,16 e 17) Em regra geral, após anestesia local e leve sedação, com o paciente em decúbito ventral, efetua-se uma incisão em torno de 10mm, a uma distância que varia de 04 a 18 cm da linha média espinhal demarcada com auxílio de escopia, em AP e PERFILL, para iniciarmos o acesso as estruturas neurais através do triângulo de Kambin (18).

¹ Membro da SBOT, RQE 22635, Membro da SBC, Mestre em Ortopedia pela Universidade Federal do Rio De Janeiro RJ, Prof. de Habilidades Médicas e de Ortopedia da Universidade Iguazu

² Membro Titular da SBOT, RQE 42546, Membro da SBC, Presidente da ABOOM - 2020-2023, Diretora Médica do Centro de Pesquisa de Osteoporose do Rio De Janeiro - CEPOR

³ Membro Titular da SBOT, RQE 20591, Presidente da Associação Médica de Nova Iguaçu e Diretor Técnico do HTO da Baixada Fluminense, Coordenador de Pós-Graduação em Ortopedia da Universidade Castelo Branco



Descritores: Fratura osteoporótica de coluna, Compressão radicular – Cirurgia; Triângulo de Kambin; Hérnia discal lombar.

Abstract

Surgical treatment of root compression, whether due to disc herniation, or spondylosis changes that can lead to stenosis of the spinal canal or foraminal, has undergone a radical change since the last decades of the last century (1), with regard to surgical access. The use of minimally invasive surgery techniques such as endoscopy with minimal sedation and local anesthesia, as well as the technological evolution of lens systems, image acquisition and recording, lighting, and specific instruments, has been creating new horizons for modern surgical surgeons. Minimally invasive access, through endoscopy, as occurred in other medical specialties, has been revolutionizing and considerably increasing the spectrum of its indications, in the treatment of pathologies that affect the spine, whether degenerative, traumatic, infectious and tumoral. The door initially opened through the Kambin Triangle(1) for the treatment of disc herniation, allowed the surgeon's eye to be placed within the pathological process, through minimal access, providing greater knowledge about the various causes that cause back pain. In the recent past, the approach to the aforementioned pathologies, regardless of the access routes, being on a larger scale in macrosurgery, caused traumatic injuries in the area of the neural structures belonging to the dorsal segment of the lumbar nerves. (2,3 and 4). The instability resulting from the resection of bone and ligament structures is well discussed in the literature (5,6,7,8,9 and 10). IN THE LITERATURE (5,6,7,8,9,10). By not causing any muscle or bone damage. Endoscopic percutaneous transforaminal discectomy produces less bleeding, thus providing rapid recovery with less scar tissue, when compared to conventional open microdiscectomy (11). Endoscopic percutaneous transforaminal discectomy is a minimally invasive surgical technique to treat lumbar disc herniation and foraminal stenosis through a lateral approach with the aid of an endoscope. (11,12,13,14,15,16 and 17) As a general rule, after local anesthesia and light sedation, with the patient in the prone position, an incision of around 10 mm is made, at a distance varying from 04 18 cm from the spinal midline demarcated with the aid of scopy, in AP and PROFILE, to begin accessing the neural structures through Kambin's triangle (18).

Keyword: Osteoporotic Fracture Lumbar Vertebral Compression, Lumbar Stenosis, Root Compression – Surgery; Kambin triangle; Lumbar disc herniation.

INTRODUÇÃO

As fraturas por compressão vertebral (FCV) são as fraturas osteoporóticas mais comuns, cuja a incidência mundial anual diagnosticada, gira em torno de 1,4 milhões de novos casos¹⁹. Normalmente ela ocorre após um trauma de baixa energia¹⁹⁻²⁰. Em torno de 1/4 estão associadas a dores excruciantes, que podem resultar em imobilidade gerando complicações que podem levar a morte do paciente²¹. Um aumento da mortalidade pós-evento tem sido documentado entre pacientes com FCV e a população mesmo após os primeiros anos de fratura.^{4 e 22} Em alguns estudos os pacientes portadores de FCV que foram submetidos a tratamento cirúrgico, apresentavam menor taxa de mortalidade do que os que receberam tratamento conservador.^{22,23 e 24}

Em função do envelhecimento da população Brasileira, temos visto um aumento significativo de fraturas por compressão osteoporóticas da coluna. O enfoque sobre estas fraturas também vem sofrendo uma radical mudança nos últimos anos. Sendo os parâmetros básicos do seu tratamento: Diminuir as dores, tratar a doença básica, (OSTEOPOROSE) e devolver ao paciente o mais rápido possível a sua condição de vida pré-fratura.^{25 e 26}

Os tratamentos de cimentação óssea destas fraturas, seja por vertebroplastia (injeção de cimento sob pressão) ou por cifoplastia (injeção de cimento sem pressão) estão sendo cada vez

mais indicados, baseados nos novos conhecimentos e protocolos no sentido de impedir o aparecimento das deformidades e subsequentemente a piora da qualidade de vida destes pacientes, ao terem comprometido ainda mais seu balanço sagital.

O extravasamento do cimento relacionado a compressão das estruturas (neurais, tecidos para-vertebrais, veias e disco intervertebral) apesar de raro, pode trazer sérios transtornos e tem sido bem descritos na literatura.^{27,28 e 29}

Cabe salientar que em muitos pacientes submetidos tanto ao tratamento conservador como ao cirúrgico, podem apresentar um surgimento gradual de radiculopatias. Podendo estar relacionadas a evolução da deformidade da vértebra fraturada, ocasionando um desequilíbrio entre as estruturas anatômicas que compõem a coluna, provocando com isto compressões das estruturas neurais, quanto podem ser por fragmentos discais ou por osteófitos, levando ao aparecimento de um novo calvário doloroso, a dor da compressão neural pós-fratura envelhecida osteoporótica da coluna vertebral.

O tratamento cirúrgico destas compressões neurais - corpectomia total ou parcial, colocação de cage, com fixação posterior utilizando parafusos que poderão ser suplementados com cimento ósseo - tem sido uma indicação razoável para tais casos. Entretanto não podemos esquecer que são pacientes idosos e com múltiplas comorbidades associadas (que podem



contra-indicar tais procedimentos cirúrgicos extremamente agressivos e complexos) e que não raro, ainda desenvolvem novas fraturas osteoporóticas na vértebra adjacente fixada ou até mesmo nas vértebras envolvidas na artrodese. A cirurgia endoscópica com leve sedação e anestesia local, que permite a descompressão ocasionada pela hérnia discal das estruturas neurais, também consegue a descompressão das estenoses foraminais e da compressão do saco dural ocasionada pelo rebordo posterior do corpo vertebral fraturado, através de brocas de alta rotação, micro-osteótomo que são usados através do canal de trabalho da ótica ou como na preferência dos autores a utilização inicial das brocas seriadas (Tom Shidi) utilizadas na TÉCNICA de hoogland para acessar e aumentar área do forame. Os autores irão relatar uma caso no qual esta técnica foi usada com ótimo resultado.

RELATO DE CASO

MULHER, 83 A, IMC 26,5, BRANCA, ITALIANA, DO LAR.

Nos procurou em 2012, com fortes dores em região tóraco-lombar, após um solavanco no banco de um ônibus. Estava em tratamento de diabetes II e da hipertensão arterial. Sendo diagnosticada com uma Fratura por compressão vertebral. Em função das dores incoercíveis, que não regrediam com medicação analgésica, foi efetuado uma vertebroplastia bipedicular em T12, outubro de 2012. Figs 1,2,3 e 4. Foi instituído Zolendronato 5,0mg, venoso anualmente, Vitamina D 1.000 UI diárias, sendo orientada para alimentar-se com produtos lácteos e efetuar exercícios com Fisioterapeuta. seus exames estavam normais, exceto as taxas da glicemia (255mg/dl), sendo encaminhada para um endocrinologista reorganizar seu tratamento. Vinha sendo acompanhada bimestralmente no consultório.

Em 2017 por sua própria conta resolveu suspender o ZOLENDRONATO e não mais compareceu às consultas.

Retornou em 04/2020 em função das dores lombares de início insidioso, sem relação com trauma. Os exames de imagens diagnosticaram fratura em L3, sendo efetuado vertebroplastia em 09/2020, pois o tratamento medicamentoso estava sendo ineficaz em aliviar as suas dores.

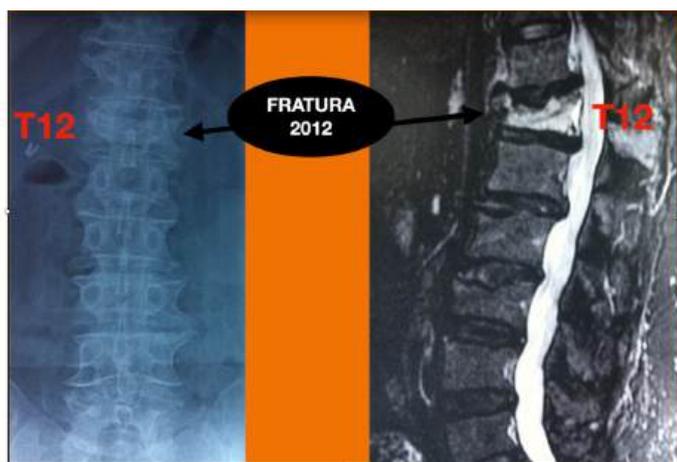


Figura 1. RX e RNM evidenciando fratura recente (Edema) em T12.

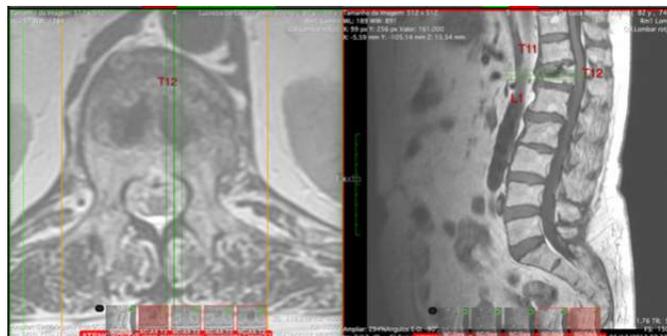


Figura 2. Vertebroplastia bipedicular em T12.



Figura 3. Vertebroplastia bipedicular em T12.

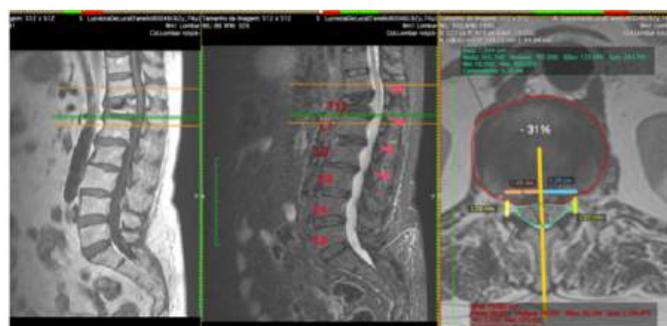


Figura 4. Vertebroplastia em T12, evidencia diminuição do canal vertebral em 31%, porém sem sintomas neurais.

O paciente evoluiu bem no Pós-Op, até Dezembro de 2020, quando retornou referindo dores irradiadas e fraqueza nos membros inferiores, com dois meses de duração. Relatava ainda dificuldade em permanecer em posição ortostática sem apoio e choque no membro inferior esq.

Seu exame neurológico evidenciou comprometimento sensitivo nos dermatômos (Figura 05) e força muscular diminuída 3/5 em quadríceps a esq.

Face ao quadro apresentado, dois meses após a vertebroplastia, solicitamos novos exames de imagens, para tentarmos diagnosticar o que estava ocorrendo com o paciente. As incidências. Radiográficas estavam normais, a RNM ao nível da



vertebroplastia de L3, (Figura 06) não mostrava extravasamento do cimento e/ou nova fratura. Entretanto ao compararmos os forames de T12-L1 e L1-L2 através da RNM atual com a anterior (2012), observamos uma diminuição significativa, ao nível dos forames T12-L1 e L1-L2 a esquerda (Figuras 07 - 10)

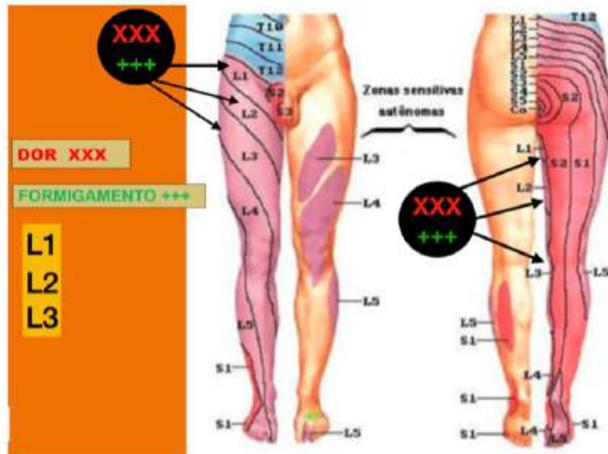


FIG 05 - DERMÁTOMOS DEMARCADOS COM AUXÍLIO DO PACIENTE AO SER EXAMINADO

Figura 5. Dermátomos demarcados com auxílio do paciente ao ser examinado.

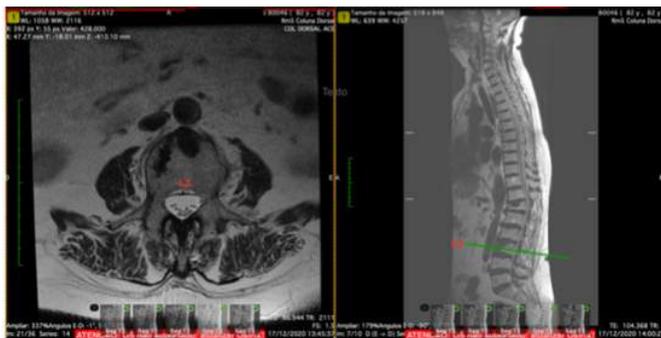


Figura 6. Podemos observar a ausência de novas fraturas e de comprometimento neural ao nível de L3, pelo cimento

Em virtude da deteriorização do quadro clínico neurológico, indicamos o tratamento de descompressão, sendo a cirurgia proposta : ARTRODESE POSTERIOR COM PARAFUSOS CANULADOS E FENESTRADOS PARA INJEÇÃO DE CIMENTO, CORPORECTOMIA PARCIAL

ANTERIOR, COM FORAMINIOTOMIA PARA LIBERAÇÃO DAS ESTRUTURAS NEURAIIS COM IMPLANTAÇÃO DE CAGE ANTERIOR.

Entretanto após avaliação do clínico, a proposta cirúrgica foi contraindicada pelas condições clínicas da paciente. Face ao sofrimento da paciente, propusemos a descompressão trasforaminal endoscópica nos níveis de T12-L1 e L1-L2, com leve sedação e anestesia local.

A paciente foi submetida então ao procedimento. Tendo

sido utilizado a TÉCNICA de HOOGLAND, para efetuarmos um acesso mais amplo aos forames, liberamos as estruturas neurais utilizando Kerrisons de 3mm, fresas cortantes e diamantadas com ou sem proteção, Osteótomos e Eletrodo bi-polar maleável (Figuras 11 - 17). A paciente obteve alta hospitalar no mesmo dia com melhoras significativas dos sintomas.



Figura 7. A aferição dos espaços foraminais, equidistante da linha média, evidenciou-se um espaço menor a esquerda em T12-L1



Figura 8 A e B. Ao compararmos as RNMs efetuadas em épocas distintas, podemos observar a evolução da estenose foraminal ao nível de T12-L1.



Figura 9. Posicionamento da agulha de acesso espinal ao nível do forame de T12-L1.



Figura 10. Discografia, passagem das fresas de Tom Shidi (Técnica de Hoogland) para desbastar e largar o forame de T12-L1.

Dois meses de Pós- Op foi solicitado uma nova RNM para avaliar as medidas dos forames (ig- 18, 19, 20).Que demonstrou liberação dos forames e do saco dural. A paciente continuava sem sintomatologia neural (Quadro 01). Foi instituída terapia de tratamento da Osteoporose com Prolia semestral, associada a 2.000 UI de vit D diários, dieta rica em lácteos com acompanhamento do endocrinologista para tratar diabetes.

CONCLUSÃO

Tantos os médicos que tratam clinicamente FCV, como aqueles que efetuam o seu tratamento cirúrgico, devem ficar atentos para o surgimento posterior de dores de origem neural. Nestes pacientes, tais sintomas podem ocorrer por compressão



Figura 11. Acesso ao forame de T12-L1 (***) evidenciando o saco dural comprimido, profusão disco-osteofitária (**).

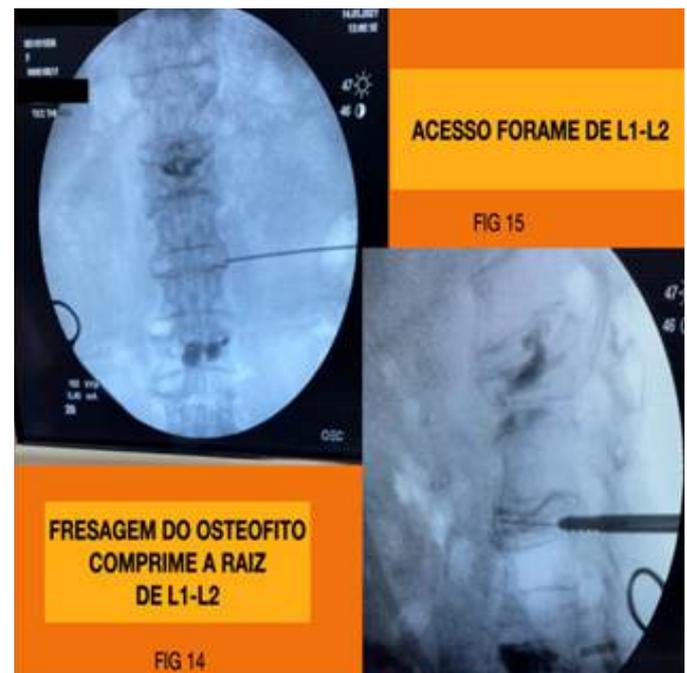


Figura 12 e 13. Acesso ao forame de L1-L2, para passagem das frases de Tom Shidi, permitindo um acesso maior ao Triângulo de Kambin e as estruturas neurais comprimidas.

discal, pelo crescimento de osteófitos resultantes do processo de cura desta fratura ou pela alteração das relações anatômicas ao nível tanto do canal vertebral quanto do forame neural. Um apurado exame clínico assim como estudo de imagens (RNM, TC e RX dinâmicos) na grande maioria das vezes auxiliam em muito a elaboração de um diagnóstico das causas destas dores. Permitindo assim o seu tratamento que se for cirúrgico encontra nos dias atuais na endoscopia de coluna, uma valiosa ferramenta para tratar estes pacientes idosos que normalmente



Figura 14. Efetuando a liberação do saco dural da protuberância osteofitária no Frame de L1-L2.



Figura 15. Efetuando a liberação do saco dural da protuberância osteofitária no Frame de L1-L2, com mini-osteótomo de 3mm.

possuem várias outras comorbidades. Os autores entendem que as suposições deste caso devem ser melhor esclarecidas, corroboradas com um número maior de casos, para que a endoscopia se torne uma importante conduta cirúrgica na resolução do quadro álgico de origem neural, nos casos de fratura por compressão vertebral.

REFERÊNCIAS

1. Kambin P. Arthroscopic microdiscectomy. *Arthroscopy. The Journal of arthroscopic and related surgery*. [Internet]. 2001 [cited 2023 Sept 23];19(2):287-95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1418199/>doi: 10.1016/0749-8063(92)90058-j. PMID: 1418199.

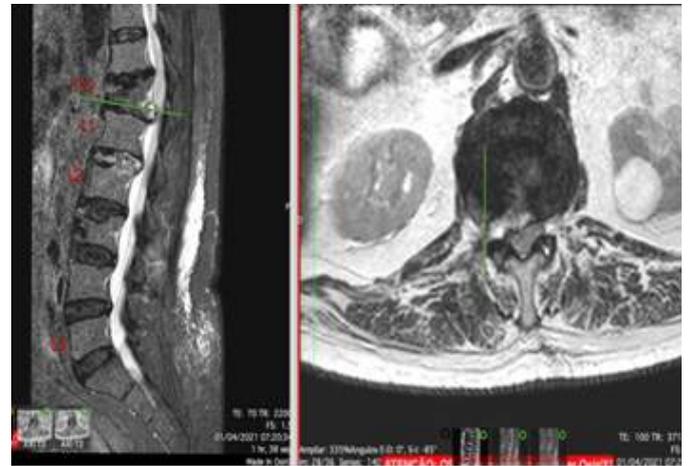


Figura 16. RNM, 02 Semanas pós-op: Observa-se liberação do forame de T12-L1 a esquerda paciente com a cirurgia.

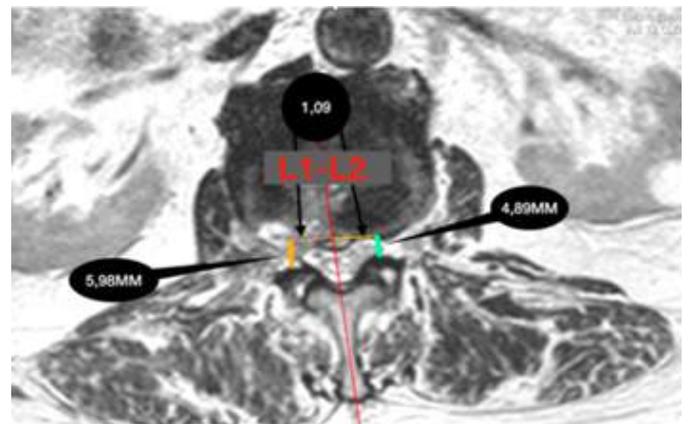


Figura 17. RNM, visão axial com aferição do canal foraminal aumentado cirurgicamente, 02 semanas pós-op.

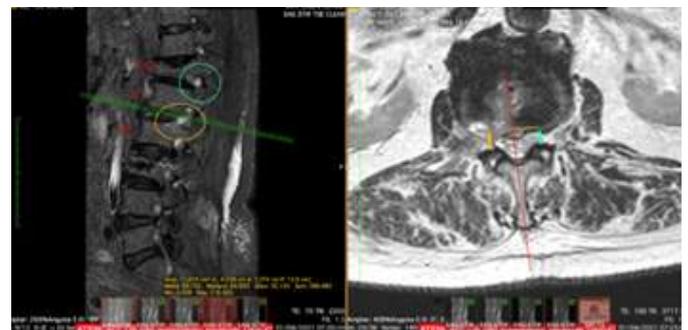


Figura 18. RNM, 02 Semanas pós-op: Observa-se liberação do forame de T12-L1 e L1-L2, a esquerda paciente com a cirurgia.

2. Lewis PJ, Weir BK, Broad RW, Grace MG. Long-term prospective study of lumbosacral discectomy. *J Neurosurg*. [Internet]. 2001 [cited 2023 Sept 21];197 Jul;67(1):49-53. Available from: <https://pubmed.ncbi>



19. Yeung AT, Tsou P.M. Posterolateral endoscopic excision for lumbar disc herniation: surgical technique, outcome, and complications in 307 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2002 [cited 2023 Sept 23];2002;27(7):722–731. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11923665> doi: 10.1097/00007632-200204010-00009
20. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* [Internet]. 2006 [cited 2023 Sept 23];2006 ;17:1726–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4>. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
21. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, Davies M, Adams J, Francis RM, Robinson J, McCloskey E. Association between vertebral fracture and increased mortality In: osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2003[cited 2023 Sept 23]; . 2003;18:1254–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12854835/https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.7.1254>. PMID: 12854835
22. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.*[Internet]2004 [cited 2023 Sept 23];2004;15:38–42. <https://doi.org/10.1007/s0019800314904>
23. Edidin AA, Ong KL, Lau E, Kurtz SM. Morbidity and mortality after vertebral fractures: comparison of vertebral augmentation and nonoperative Management in the Medicare Population. *Spine.*[Internet] 2015 [cited 2023 Sept 23]; 2015;40:1228–41. Available from: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000992>.
24. Zampini JM, White AP, McGuire KJ. Comparison of 5766 vertebral compression fractures treated with or without Kyphoplasty. *Clin Orthop Relat Res* [Internet].2010[cited 2023 Sept 23]; 2010;468:1773–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177836> <https://doi.org/10.1007/s1199901012797>
25. Gerling MC, Eubanks JD, Patel R, Whang PG, Bohlman HH, Ahn NU. Cement augmentation of refractory osteoporotic vertebral compression fractures: survivorship analysis. *Spine.* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sept 23];2011;36:E1266–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358465> <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31820a0b3f>.
26. Oliveira, Lindomar Guimares. Tratado de doenças osteometabólicas, editor. Goiânia: Editora Kelps; 2020. Capítulo 37,567-599.
27. Denaro L, Longo UG, Denaro V. Vertebroplasty and kyphoplasty: Reasons for concern? *Orthop Clin North Am*[Internet] 2009 [cited 2023 Sept 23];2009;40:46571. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19773051> doi: 10.1016/j.ocl.2009.05.004
28. McArthur N, Kasperk C, Baier M, Tanner M, Gritzbach B, Schoierer O, Rothfischer W, Krohmer G, Hillmeier J, Kock HJ, Meeder PJ, Huber FX. 1150 kyphoplasties over 7 years: indications, techniques, and intraoperative complications. *Orthopedics.* [Internet] 2009 [cited 2023 Sept 23]; 2009;32:90 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19301801>
29. Teng M, Cheng H, Ho D, Chang C. Intraspinous leakage of bone cement after vertebroplasty: A report of 3 cases. *Am J Neuroradiol* [Internet]2006 [cited 2023 Sept 23];2006;27:2249. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7976087/>
30. Sabuncuoğlu H, Dinçer D, Güçlü B, Erdoğan E, Hatipoğlu HG, Özdoğan S, Timurkaynak E. Intradural cement leakage: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *Acta Neurochir (Wien).* [Internet]2008 [cited 2023 Sept 23];2008;150(8):811-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509588/> doi: 10.1007/s00701-008-1503-3.



RELATOS DE CASO

DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE DOENÇA PAGET NA PELVE: RELATO DE CASO

INCIDENTAL DIAGNOSIS OF PAGET'S DISEASE IN THE PELVIS: CASE REPORT

Luisa Mesquita de Moraes, Sarah de Faria Veloso Lourenço, Guilherme da Costa Lima,
Maria Eduarda Freitas Barbosa Arantes Vilela, Rafael Vieira Rocha, Lúcio Gusmão Rocha,
Maria Eduarda Ferreira de Moraes, Frederico Barra de Moraes.¹

Resumo

A doença de Paget do osso é uma condição rara de etiologia desconhecida, caracterizada por remodelamento ósseo anormal e excessivo. É mais comum após os 50 anos de idade e pode ser localizada ou acometer vários segmentos esqueléticos. O sintoma mais comum é a dor óssea, e as complicações dependem do local de acometimento, podendo variar desde artrose das articulações adjacentes, fraturas patológicas e até degeneração maligna da lesão. Os ossos mais acometidos são a coluna, pelve, crânio e fêmur. O diagnóstico é baseado em aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem. Relato de caso: paciente de 52 anos, sexo masculino, apresentou dor no quadril esquerdo durante partida de futebol amador. Durante a investigação, foram realizadas radiografias e ressonância magnética da bacia, que evidenciaram impacto inicial do tipo pincer no quadril esquerdo, lesão parcial do reto femoral e alterações ósseas inespecíficas em hemipelve esquerda. Foi então realizada complementação da propedêutica com cintilografia óssea, que mostrou aumento de reação óssea na projeção da hemibacia esquerda sugestivo de doença de Paget. Exame de CTX-1 aumentado indicava aumento da atividade osteoclástica, corroborando o diagnóstico. Densitometria óssea sem alterações. Foi iniciado tratamento com ácido zoledrônico. Discussão: a doença de Paget do osso é uma condição rara, que deve ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes acima dos 50 anos com dor óssea. Pode ser confundida com mieloma múltiplo ou metástases ósseas. O diagnóstico e tratamento precoce visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prevenir complicações. O tratamento de escolha atual para a doença de Paget do osso são os bisfosfonatos potentes, que demonstraram efeitos na remissão bioquímica da doença, cura radiológica, alívio da dor e melhora da qualidade de vida. Doses únicas de ácido zoledrônico por ano produziram boas respostas terapêuticas e remissão sustentada da doença.

Descritores: Doença de Paget óssea; diagnóstico; bisfosfonatos; ácido zoledrônico.

Abstract

Paget's disease of bone is a rare condition of unknown etiology characterized by abnormal and excessive bone remodeling. It is more common after the age of 50 and can be localized or affect several skeletal segments. The most common symptom is bone pain, and complications depend on the site of involvement, ranging from arthrosis of adjacent joints, pathological fractures, and even malignant degeneration of the lesion. The most affected bones are the spine, pelvis, skull, and femur. The diagnosis is based on clinical, laboratory and imaging aspects. Case report: 52-year-old male patient presented with pain in his left hip during an amateur football match. During the investigation, x-rays and magnetic resonance imaging of the pelvis were performed, which showed an initial pincer-type impact on the left hip, partial injury to the rectus femoris and non-specific bone changes in the left hemipelvis. The workup was then completed with bone scintigraphy, which showed an increase in bone reaction in the projection of the left hemipelvis suggestive of Paget's disease. An increased CTX-1 test indicated increased osteoclastic activity, corroborating the diagnosis. Bone densitometry showed no changes. Treatment with zoledronic acid was started. Discussion: Paget's disease of the bone



is a rare condition, which should be considered as a differential diagnosis in patients over 50 years of age with bone pain. It can be confused with multiple myeloma or bone metastases. Early diagnosis and treatment aim to improve patients' quality of life and prevent complications. The current treatment of choice for Paget's disease of bone is potent bisphosphonates, which have demonstrated effects on biochemical remission of the disease, radiological cure, pain relief and improved quality of life. Single doses of zoledronic acid per year produced good therapeutic responses and sustained remission of the disease.

Keywords: Paget's disease of bone; diagnosis; bisphosphonates; zoledronic acid.

INTRODUÇÃO

A doença de Paget do osso é uma condição rara crônica e progressiva de etiologia desconhecida, caracterizada por remodelamento ósseo anormal e excessivo. Foi descrita inicialmente em 1877 por Sir James Paget como osteíte deformante,¹ como um aumento do remodelamento ósseo e massa. A doença possui como principais fatores de risco têm-se o aumento da idade, sexo masculino e etnia, sendo a principal a branca. É mais comum após os 50 anos de idade e pode ser localizada (monostótica) ou acometer vários segmentos esqueléticos (poliostótica).^{2,3}

A doença de Paget é caracterizada pela ativação anormal de osteoclastos desencadeando a reabsorção óssea imprópria e, assim a esclerose osteogênica compensatória. Como consequência da alteração da ação dos osteoclastos, há desestruturação da arquitetura do tecido ósseo acometido causando maior fragilidade óssea, podendo se manifestar clinicamente de várias formas. O sintoma mais comum é a dor óssea, e as complicações dependem do local de acometimento, podendo variar desde artrose das articulações adjacentes, fraturas patológicas e até degeneração maligna da lesão (1% dos casos). Devido ao hipermetabolismo local, podem ocorrer sinais de calor e rubor sobre os ossos acometidos.^{3,4}

Os ossos mais acometidos são a coluna, pelve, crânio e fêmur, mas qualquer osso do corpo pode ser acometido.⁵ O diagnóstico é baseado em aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem. Laboratorialmente, há alterações que favorecem o diagnóstico da doença e sua atividade, sendo o principal deles a fosfatase alcalina (FA) que indica a atividade de osteoblastos e o C-telopeptídeo 1 (CTX1) que indica a degradação do colágeno tipo I que é predominante no osso. Sobre os exames de imagem, a radiografia deve ser realizada para a avaliação de deformidades, detecção de fraturas, áreas líticas e articulações adjacentes. A cintilografia óssea também possui grande importância para a determinação de locais de acometimento da doença por ser o exame mais sensível no diagnóstico.⁶

Tem como principal diagnóstico diferencial das lesões ósseas pela doença de Paget são as metástases ósseas que normalmente tem aspecto de osteolítico. Além disso, deve se aventar a possibilidade de mieloma múltiplo, hiperfosfatemia hereditária e osteólise expansiva hereditária. O objetivo desse trabalho é descrever um caso de Doença de Paget óssea na hemipelve descoberto por acaso.

RELATO DE CASO

Paciente de 52 anos, sexo masculino, apresentou dor no quadril esquerdo durante partida de futebol amador, com diagnóstico de lesão muscular do quadríceps da coxa esquerda. Durante a investigação, foram realizadas radiografias, tomografias (Figura 1) e ressonância magnética da bacia (Figura 2), que evidenciaram impacto inicial do tipo pinçamento no quadril esquerdo, lesão parcial do reto femoral e alterações ósseas inespecíficas em hemipelve esquerda.



Figura 1. Radiografia em ântero-posterior da pelve e tomografia corte coronal em janela óssea evidenciando esclerose óssea na hemipelve esquerda com aumento desse osso em relação ao lado direito, sendo uma das hipóteses a Doença de Paget óssea.

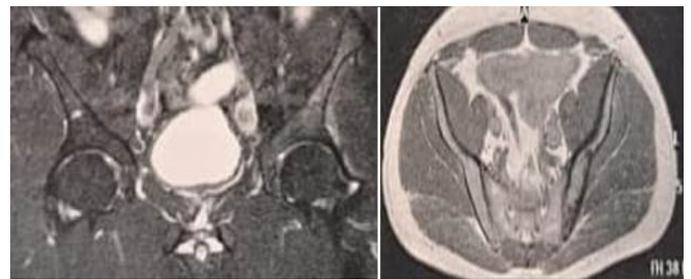


Figura 2. Ressonância magnética da pelve cortes coronal em T2 e axial em T1 evidenciando lesão óssea na hemipelve esquerda.

Foi então realizada complementação da propedêutica com cintilografia óssea (Figura 3), que mostrou aumento de reação óssea na projeção da hemibacia esquerda sugestivo de doença de Paget. Exame de CTX-1 aumentado indicava aumento da atividade osteoclástica, corroborando o diagnóstico.



Densitometria óssea sem alterações. Foi iniciado tratamento com ácido zoledrônico.



Figura 3. Cintilografia óssea com tecnécio evidenciando hiper-captção do contraste na hemipelve esquerda, corroborando para o diagnóstico de Paget.

DISCUSSÃO

Doença de Paget é uma desordem focal de remodelamento ósseo que progride lentamente e leva a mudanças no formato e tamanho dos ossos afetados. Ocorre devido uma hiperatividade tanto dos osteoblastos quanto dos osteoclastos, resultando na deposição de um tecido ósseo de baixa qualidade ou áreas de osteólise, respectivamente.⁶

Em algumas partes do globo, a Doença de Paget é a segunda doença óssea mais comum na velhice, apesar da redução de sua prevalência nos últimos anos, atrás apenas da osteoporose.⁵ Podendo ser assintomática ou não, o principal sintoma é a dor e a perda de integridade estrutural que leva à presença de deformidades, fraturas ou queixas reumáticas não específicas. Uma vez que a Doença de Paget tende a ocorrer em “esqueletos envelhecidos”, o “osso pagético nem sempre é a causa da dor, que muitas vezes é secundária a outras doenças degenerativas. O tratamento medicamentoso tem sido realizado a partir de anti-osteoclastos, inicialmente calcitonina e mais recentemente bisfosfonatos. O zoledronato intravenoso - bisfosfonato mais potente em uso clínico - melhora a qualidade de vida e produz remissão bioquímica da doença de Paget em 89% dos pacientes.⁷

Na Doença de Paget, apesar da patogênese ainda incompreendida, é de conhecimento que a patologia ocorre por um distúrbio na remodelação óssea, pelo aumento da atividade dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea, e osteoblastos, que tem como efeito um tecido ósseo de baixa qualidade e áreas de osteólise, com uma progressão lenta da doença e alterações na morfologia óssea. Com prevalência maior na população idosa, ela está mais presente em algumas regiões do globo, como Holanda e aparenta ter relação com fatores genéticos.¹⁻⁷

A apresentação clínica da doença por vezes é variável,

podendo ser assintomática na maioria dos casos. Nos pacientes sintomáticos, a dor óssea é a queixa mais frequente, entretanto, o osso acometido pela patologia nem sempre é a causa algica. Em muitos pacientes a dor é resultado de alterações secundárias na coluna, das deformidades presentes, afecções reumatológicas ou fraturas por compressão. Além disso, é possível observar deformidades esqueléticas, aumento de temperatura da pele pela presença da neovascularização, e complicações como perda auditiva e cefaleia.¹⁻⁴

Frequentemente a doença é diagnosticada por um achado incidental, em pacientes com elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina. Isso ocorre em resposta ao aumento da atividade dos osteoblastos. Outros exames que podem ser solicitados para diagnóstico do paciente são dosagem sérica da c-telopeptídeo 1 (CTX 1), produto da degradação dos colágenos durante a reabsorção óssea, que estará aumentado também pelo aumento da atividade dos osteoclastos. Exames de imagem, como radiografias simples dos ossos longos e da coluna, demonstram a deformidade decorrente da remodelação óssea, e alterações sugestivas da presença de fraturas, guiando para investigação complementar com tomografia computadorizada. Outro exame que também pode ser usado para diagnóstico é a cintilografia óssea total, em que será observada um aumento da captação.⁵⁻⁷

A abordagem terapêutica tem como objetivo atuar na inibição dos osteoclastos. Assim como na osteoporose, inicialmente o tratamento era feito com uso de calcitonina, e com a evolução das medicações, os bisfosfonatos nitrogenados são atualmente a medicação de escolha. O ácido zoledrônico, bisfosfonato de uso intravenoso, apresenta maior biodisponibilidade, com remissão da doença em 89% dos pacientes.¹⁻⁷

REFERÊNCIAS

1. Paget J. On a Form of Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans). *Med Chir Trans*, 1877; 60:37-64.
2. Alonso N, Calero-Paniagua I, Pino-Montes JD. Clinical and Genetic Advances in Paget's Disease of Bone: a Review. *Clin Rev Bone Miner Metab*, 2017;15(1):37-48.
3. Tuck SP. Adult Paget disease of bone: a tale of two guidelines *Rheumatology (Oxford)*, 2020; 59(9):2197-2198.
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 2, de 17 de janeiro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-paget.pdf>
5. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018; 5: 233-230.
6. Kravets I. Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment. *The American Journal of Medicine*, 2018; 6:1-20.
7. Shaker JL. Doença de Paget óssea: uma revisão da epidemiologia, fisiopatologia e manejo. *Fisiopatologia De-talhada*, 2009; 1:25-35.



RELATO DE CASO

FRATURA OSTEOPORÓTICA ASSOCIADA A
GESTAÇÃO – RELATO DE CASOOSTEOPOROTIC FRACTURE ASSOCIATED WITH
PREGNANCY – CASE REPORT

Ana Vitória Araújo Gondim¹, Gustavus Lemos Ribeiro Melo¹, Guilherme de Paula Pellucci¹, Fernando Magalhães Gosende¹, João Wagner Pellucci¹, Victoria Furquim Werneck Marinho².

Resumo

A osteoporose relacionada à gestação é rara, e pode ocorrer principalmente durante o final da gestação, na qual há uma redução da densidade mineral óssea. **Objetivos:** relatar um caso de fratura espontânea do colo do fêmur em uma paciente no terceiro trimestre de gestação e correlacionar com dados da literatura. **Métodos:** as informações para o presente trabalho foram obtidas através do prontuário da paciente e revisão da literatura. **Relato do caso:** mulher, 37 anos, com 37 semanas + 1 dia, procurou o pronto-atendimento devido a queixa de dor lombar, irradiada para perna esquerda sem histórico de trauma, com exame físico e ressonância magnética de coluna lombossacra sem alterações. Hospitalizada para extensão propedêutica, evidenciado em RM de bacia fratura do colo femoral esquerdo. Diante dessas alterações, foi optado por interrupção da gestação com 37 semanas e 6 dias. Realizado cesárea, seguida pela artroplastia total do quadril 3 dias após parto. **Discussão:** o principal sintoma da osteoporose relacionada à gestação é o surgimento de uma dor aguda, mais frequentemente lombar. Alguns fatores de risco estão relacionados ao seu desenvolvimento, podendo haver um componente genético. O diagnóstico parte da suspeição de uma fratura atípica, confirmada por exame de imagem. A densitometria óssea deve ser realizada no puerpério. O tratamento é multifatorial, envolvendo fisioterapia, fármacos, entre outros. Pode ser indicada a suspensão da lactação para reduzir a perda óssea. **Conclusão:** devido a raridade desta entidade, é fundamental ter consciência que seu diagnóstico é com história epidemiológica adequada, associada ao uso de exames de imagem.

Abstract

Pregnancy-related osteoporosis is rare, and may occur mainly during late pregnancy, in which there is a reduction in bone mineral density. **Objectives:** report a case of spontaneous fracture of the femoral neck in a patient in the third trimester of pregnancy and to correlate it with data in the literature. **Methods:** the information for the present work was obtained through the patient's medical record and literature review. **Case report:** woman, 37 years old, with 37 weeks + 1 day, sought emergency care due to a low back pain, radiating to the left leg, with no history of trauma, physical examination and magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine without alterations. Hospitalized for propaedeutic extension, evidenced in pelvis MRI fracture of the left femoral neck. Given these changes, it was decided to terminate the pregnancy at 37 weeks and 6 days. Cesarean section was performed, followed by total hip arthroplasty 3 days after delivery. **Discussion:** the main symptom of pregnancy-related osteoporosis is the onset of acute pain, most often lumbar pain. Some risk factors are related to its development, and there may be a genetic component. The

¹Serviço de Ortopedia e Traumatologia – Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, Minas Gerais.

²Serviço de Ginecologia e Obstetrícia – Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, Minas Gerais.



diagnosis is based on the suspicion of an atypical fracture, confirmed by imaging. Bone densitometry should be performed in the puerperium. The treatment is multifactorial, involving physiotherapy, drugs, among others. Suspension of lactation may be indicated to reduce bone loss. **Conclusion:** due to the rarity of this entity, it is essential to be aware that its diagnosis is based on an adequate epidemiological history, associated with the use of imaging tests.

INTRODUÇÃO

As queixas ortopédicas na gestação são bastante comuns, principalmente dor no quadril, pelve e virilha, devido às alterações fisiológicas da gestação, como a frouxidão articular devido a alterações hormonais, a posição do útero e o aumento de peso. Estes sintomas são geralmente tratados de forma conservadora, sem diagnóstico específico, entretanto, casos de dor intensa e progressiva, particularmente durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez devem chamar a atenção do médico assistente.¹ A Osteoporose Regional Transitória (ORT) é uma doença autolimitada e reversível caracterizada por osteoporose localizada de rápido desenvolvimento sem etiologia determinada, não relacionada ao trauma. Cerca de 80% do cálcio fornecido ao feto é acrescido durante o terceiro trimestre gestacional, quando o esqueleto fetal sofre rápida mineralização. Geralmente, esta demanda de cálcio é amplamente atendida pelo aumento da eficácia da absorção intestinal de cálcio. No entanto, se a ingestão materna de cálcio é insuficiente, o esqueleto sofrerá reabsorção durante o terceiro trimestre, e essa perda óssea em combinação com o aumento peso corporal durante este período pode ameaçar as articulações de sustentação de peso, sobretudo as vértebras lombares e a articulação do quadril.²

O objetivo do presente trabalho é relatar o tratamento realizado no Hospital Mater Dei, em Belo Horizonte – Minas Gerais, de uma paciente que apresentou fratura espontânea do colo femoral esquerdo, e correlacionar com uma revisão do tema na literatura científica atualizada. As informações foram obtidas por meio do prontuário da paciente, entrevista com a mesma, acompanhamento ao longo do tratamento e revisão da literatura nas bases de dados Pubmed e Scielo.

RELATO DO CASO

Mulher, 37 anos, primigesta com 36 semanas de idade gestacional, procurou o pronto-atendimento devido a queixa de lombar, irradiada para glúteo e coxa esquerda. Paciente já estava em tratamento para lombociatalgia desde o início da gestação, com controle ineficiente, necessitando de muleta para deambulação e auxílio de cadeira para tomar banho. Ao exame físico no primeiro atendimento, apresentou amplitude de movimento limitada pela dor, hiperestesia ao toque leve em membro inferior esquerdo e incapacidade de tolerar marcha. Teste de Lasegue positivo, sem déficits neurovasculares, com preservação de força. Negou dor a palpação da bacia, dos processos espinhosos, musculatura paravertebral, sacro e cóccix. Não tolerou realização de exames de imagem devido a incapacidade de controle

álgico, refratário a tramadol e morfina. Optado por internação de urgência, para controle algico e extensão propedêutica.

Conseguiu realizar ressonância magnética (RM) no dia seguinte à internação, com os seguintes achados: edema dos ligamentos interespinhosos no segmento de L4 a S1; L4-L5 com leve abaulamento discal simétrico, comprimindo levemente a face anterior do saco dural e insinuando pelos segmentos inferiores dos forames intervertebrais, que tocam as raízes emergentes de L4; edema do subcutâneo da região lombossacra; demais estruturas sem alterações. Não foram solicitadas radiografias devido ao quadro gestacional. Paciente evoluiu com bom controle algico, com medicações endovenosas administradas e dois dias após, recebeu alta hospitalar em conjunto com a equipe da Ginecologia e Obstetrícia, que não indicou antecipar parto devido ao quadro algico.

Quatro dias após a alta, paciente retorna ao pronto-socorro devido a manutenção de quadro algico importante, com piora progressiva, com refratariedade às medicações orais prescritas. Queixando dor lombar com irradiação para membro inferior esquerdo, com mobilização passiva do quadril ipsilateral sem dor. Optado por internar paciente novamente para continuidade do tratamento. Solicitado nova avaliação pela equipe da coluna e obstetrícia. Inicialmente, manteve-se conduta conservadora sobre parto até alcançar 39 semanas de idade gestacional. Solicitado RM de bacia para propedêutica complementar e observado no exame as seguintes alterações: fratura recente com impactação em valgo do colo femoral esquerdo subcapital; edema ósseo no fêmur proximal direito, notadamente na cabeça femoral, sem sinais evidentes de fraturas detectáveis.

Diante dessas alterações encontradas no exame de imagem, associadas à incapacidade de controle algico da paciente, foi optado por interrupção da gestação com 37 semanas e 6 dias. Realizado cesárea, sem intercorrências a paciente e ao recém-nascido. Encaminhado caso a equipe de quadril para realização de artroplastia total do quadril no dia 10/02/2023. Solicitados exames para programação cirúrgica: radiografia de bacia e densitometria óssea. A densitometria óssea, realizada no dia 08/02/2023 apresentou resultado nos limites inferiores da normalidade.

Paciente evoluiu bem do ponto de vista ortopédico, conseguindo deambular com auxílio do andador no 1º dia pós-operatório e teve alta hospitalar quatro dias após, mantendo seguimento ambulatorial com ortopedia e obstetrícia. Optado por reposição de cálcio (1200mg/dia) e vitamina D (1000UI/dia), para avaliação posterior de introdução de bisfosfonatos.

DISCUSSÃO



Figura 1. RM de bacia evidenciando fratura do colo femoral esquerdo.



Figura 2. Radiografia para planejamento pré-operatório. Observa-se fratura do colo femoral esquerdo e diminuição na densidade óssea na região proximal do fêmur direito.



Figura 3. Radiografia pós-operatório imediato da artroplastia total do quadril esquerdo

Durante a gestação ocorrem alterações fisiológicas no organismo materno para disponibilização de cálcio para o feto. Apesar da maior demanda de cálcio no terceiro trimestre, as alterações ocorrem desde o início da gestação. A principal alteração para disponibilização do íon decorre do aumento da absorção intestinal de cálcio provavelmente mediada pela vitamina D, prolactina e lactogênio placentário. Além disso, ocorre uma discreta reabsorção óssea, mais pronunciada nas pacientes com menores índices de cálcio, mediada pela proteína relacionada ao paratormônio (PTHrp) produzida pelo tecido mamário e pela placenta. No terceiro trimestre, o feto requer cerca de 300-500mg de cálcio ao dia e seu esqueleto atinge ao final da gestação aproximadamente 25-30g de cálcio. Como consequência destas adaptações, ocorre a redução da massa óssea ao longo da gestação, progressiva, com piora no terceiro trimestre. Após o parto, a taxa de absorção intestinal de cálcio retorna aos níveis pré-gestacionais e os mecanismos para aumento da calcemia são principalmente por reabsorção nos túbulos renais e por reabsorção óssea. A perda de cálcio nesta fase é o dobro da perda ao longo da gestação devido ao aleitamento materno. Após a introdução alimentar do lactente, ocorre mineralização e recuperação da densidade mineral óssea, após cerca de 12 meses do início da introdução alimentar. A recuperação é mais rápida na coluna lombar e mais lenta no quadril e antebraço.

A osteoporose relacionada à gestação e à lactação (ORGL) é uma forma rara de osteoporose que se dá durante o final da gestação e o período da lactação. A fisiopatologia da doença não é bem estabelecida, mas parece haver uma disfunção osteoblástica com consequente redução da mineralização e densidade óssea. O principal sintoma relacionado ao quadro é dor aguda, mais frequentemente lombar baixa e pode ocorrer a redução da altura da paciente. O diagnóstico muitas vezes é retardado por ser uma condição muito rara, com a incidência estimada de 4-8 em 1 milhão de gestações e pelo fato de a queixa de dor lombar ser muito frequente em gestantes. Acredita-se que a incidência pode ser subestimada, pois fraturas isoladas nas vértebras, principal fratura, podem ser assintomáticas ou pouco sintomáticas, sendo assim, não há diagnóstico adequado. Alguns fatores de risco estão relacionados ao desenvolvimento da ORGL como IMC < 18kg/m², idade > 30 anos, problemas dentários na infância, baixa atividade física tanto pré quanto pós puberdade, imobilização ao longo da gestação, uso de corticoide, heparina, anorexia nervosa, doença intestinal, hipovitaminose D, tabagismo, etilismo. Acredita-se que haja um componente familiar, estudos apontam que cerca de 50% dos pacientes com ORGL apresentam pelo menos um familiar de primeiro grau com relato de fratura de fragilidade.

As fraturas mais frequentes são as fraturas vertebrais, sendo consideradas por alguns como o marco da doença. Geralmente são fraturas múltiplas e são mais comuns entre T11-L4, no entanto existem relatos de fraturas de fragilidade de quadril, acetabular, sacral, ramo púbico, costela, úmero, tíbia e pé. Cerca de 70% das fraturas ocorrem na primeira gestação, mas também podem ocorrer em gestações subsequentes. O diagnóstico parte da suspeição clínica de uma fratura atípica, seguida por um exame de imagem, geralmente uma radiografia (RX) ou



ressonância nuclear magnética (RNM). A densitometria óssea (DXA) não deve ser realizada durante a gestação, mas no puerpério. O seu resultado evidencia redução da densidade mineral óssea em todo o corpo, mas mais pronunciada em coluna vertebral e quadril. A DXA alterada requer uma investigação da história clínica da paciente em busca de fatores de risco e exame físico em busca de estigmas de causas secundárias de osteoporose na pré-menopausa. Propõe-se a realização de exames laboratoriais para descartar alguma destas causas: hemograma completo, VHS, cálcio, função renal, vitamina D, TSH, Anti-TTG, PTH. Urina - proteína de Bence Jones, calciúria 24h. Caso haja alterações nestes exames, a investigação seguirá seu curso para o diagnóstico adequado, caso contrário, o diagnóstico de ORGL pode ser firmado. Muito se debate sobre o tratamento da ORGL, uma vez que há uma recuperação espontânea da massa óssea após o fim da gestação e a suspensão da lactação. O maior debate diz respeito às pacientes com desejo de gestação futura, uma vez que elas apresentam um risco de cerca de 20% de recorrência da fratura. As medicações hoje utilizadas para o tratamento de osteoporose não têm segurança para uso na gestação ou na lactação. Ademais, a indicação de tratamento para pacientes com osteoporose na pós menopausa é muito bem estabelecida, pois não há expectativa de produção de massa óssea por estas pacientes, o que é diferente nas pacientes com ORGL, pois estas pacientes ainda apresentarão exposição a estrogênio e possível recuperação da massa óssea. Acredita-se que o tratamento conservador deva ser indicado para todas as pacientes, ele consiste em ingestão adequada de cálcio (1200mg/dia), suplementação com vitamina D 800-1000UI/dia, analgesia adequada, fisioterapia e exercícios de força. Pode ser indicada a suspensão da lactação para reduzir a perda óssea, que pode ser de 1-3% por mês de aleitamento. Com relação ao uso de terapia farmacológica, a calcitonina parece exercer bom efeito no controle algico e na recuperação na DMO, mas seu uso foi relacionado ao desenvolvimento de malignidade. Estudos sugerem que o uso de bisfosfonatos aumenta a DMO em maior grau e mais rápido do que o tratamento conservador isolado. No entanto, seu uso gera preocupação pela sua impregnação no esqueleto materno e possível recirculação em uma gestação futura com passagem placentária para o feto. Aconselha-se que a terapia seja suspensa 6 meses antes de uma nova tentativa de engravidar que não haja nova gestação por pelo menos 1 ano. O Denosumab, anticorpo monoclonal, parece apresentar melhor impacto no aumento da massa óssea quando comparado ao uso de bisfosfonatos. Apesar disso, não existe ainda na literatura o tempo de uso da medicação e quais são os seus efeitos a longo prazo. A suspensão da medicação apresenta risco de efeito rebote com aumento do turnover ósseo. Além disso, considerando que estas pacientes terão que utilizar o tratamento por um longo período, o maior tempo de uso poderia implicar maior risco de desenvolvimento de complicações como osteonecrose de mandíbula e fratura atípica de fêmur. A teripartida é um agente anabólico, promove formação óssea e mineralização. O ranelato de estrôncio é uma outra droga que pode ser utilizada no tratamento. Os pequenos estudos mostram melhora da dor, mobilidade e ausência de novas fraturas. No entanto, o estrôncio pode aumentar o risco de eventos

tromboembólicos. Quando consideramos o puerpério, um momento de maior risco de tromboembolismo venoso (TEV), com a possível imobilidade devido a dor da fratura, o risco benéfico parece não favorecer seu uso. O tratamento cirúrgico das fraturas deve sempre ser realizada em caso de fraturas de fêmur ou quadril. No caso das fraturas de vértebra, o tratamento não é rotineiramente indicado uma vez que pode levar a fratura de vértebras adjacentes. A melhora dos sintomas varia de paciente para paciente, mas com relatos de persistência de limitações até 6 anos após o evento. A recuperação da DMO geralmente ocorre 6-12 meses após o fim do aleitamento, mas pode demorar até 4,5 anos para atingir os níveis da normalidade, mantendo-se sempre em uma média abaixo daquela para a idade.

CONCLUSÃO

A osteoporose relacionada à gestação é uma doença rara, com apresentação desafiadora e com alguns aspectos de sua fisiopatologia que permanecem desconhecidos. Devido a esses motivos, existem poucos relatos na literatura, o que dificulta a atuação dos profissionais frente a esse diagnóstico. Devido a sua raridade, entretanto, é fundamental ter a consciência que seu diagnóstico realizado com confirmação pelos exames complementares, associados a uma história epidemiológica compatível. Sem esses fatores, torna-se impossível estabelecer o correto diagnóstico e conduta.

REFERÊNCIAS

1. Csotye J, Sisak K, Bardocz L, Toth K. Bilateral Spontaneous Displaced Femoral Neck Fractures During Pregnancy. *The Journal of TRAUMA® Injury, Infection, and Critical Care*. 2010 May 05;68(5):115-116.
2. Csotye J, Sisak K, Bardocz L, Toth K. Bilateral spontaneous displaced femoral neck fractures during pregnancy. *J Trauma*. 2010 May;68(5):E115-6. doi: 10.1097/TA.0b013e31817daccf. PMID: 20453752.
3. Bolamperti, S., Villa, I. & Rubinacci, A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res* 10, 48 (2022) <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00219-8>
4. Linda A. DiMeglio, Erik A. Imel, Chapter 13 - Calcium and Phosphate: Hormonal Regulation and Metabolism, Editor(s): David B. Burr, Matthew R. Allen, *Basic and Applied Bone Biology*, Academic Press, 2014, Pages 261-282, ISBN 9780124160156, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416015-6.00013-7>
5. <https://myendocconsult.com/learn/osteoporosis-medications-mechanism-of-action/>
6. Kim B, Cho YJ and Lim W: Osteoporosis therapies and their mechanisms of action (Review). *Exp Ther Med* 22: 1379, 2021
7. Qian, Y., Wang, L., Yu, L. *et al.* Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with vertebral fractures: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 926 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04776-7>
8. Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review.

Osteoporos Int. 2019 May;30(5):939-948. doi: 10.1007/s00198-019-04842-w. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30671611.

9. Jia P, Wang R, Yuan J, Chen H, Bao L, Feng F, Tang H. A case of pregnancy and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. *Arch Osteoporos*. 2020 Jun 25;15(1):94. doi: 10.1007/s11657-020-00768-7. PMID: 32583122.
10. Kasahara K, Kita N, Kawasaki T, Morisaki S, Yomo H, Murakami T. Bilateral femoral neck fractures resulting from pregnancy-associated osteoporosis showed bone marrow edema on magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Jun;43(6):1067-1070 . doi: 10.1111/jog.13313. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28422356; PMCID: PMC5485008.
11. Hardcastle, S.A. "Pregnancy and Lactation Associated Osteoporosis". *Calcif Tissue Int* 110, 531–545 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00815-6>
12. Factor S, Barriga J, Halperin D, Krespi R, Ben-Tov T. Displaced femoral neck fracture in a pregnant patient diagnosed with transient osteoporosis of the hip. *SICOT J*. 2022;8:44. doi: 10.1051/sicotj/2022045. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36426960; PMCID: PMC9879124.



RELATO DE CASO

OSTEOPETROSE INFANTIL: RELATO DE CASO

INFANTILE OSTEOPETROSIS: CASE REPORT

Vanessa Teodoro Laureano, Ana Beatriz Dantas Silva, Lucas Alves Fernando Laurindo, Thais Maria de Sena Araujo Nogueira, Isadora Bueno Moraes Boaventura, Frederico Barra Moraes.¹

Resumo

O objetivo do presente trabalho é realizar um relato de caso de osteopetrose infantil maligna em criança de 7 anos e 7 meses, destacando os principais tipos, diagnóstico e tratamento da doença. No exame de densitometria óssea do corpo inteiro do paciente é possível observar diversas áreas com aumento de densidade, sobretudo na cabeça, coluna vertebral e membros inferiores, de modo que as densidades são classificadas em baixa e média. No quadril, é possível verificar uma região com alta densidade óssea. Densitometria óssea na coluna apresentando BMD de L1 = 1.664 g/cm², L2 = 1.615 g/cm², L3 = 1.549 g/cm², L4 = 1.514 g/cm² e Total de L1-L4 = 1.576 g/cm².

Descritores: Osteopetrose, ossos de mármore, hereditariedade, transplante de medula óssea.

Abstract

The objective of the present study is to report a case of malignant infantile osteopetrosis in a child aged 7 years and 7 months, highlighting the main types, diagnosis and treatment of the disease. In the examination of bone densitometry of the whole body of the patient it is possible to observe several areas with increased density, especially in the head, spine and lower limbs, so that the densities are classified as low and medium. In the hip, it is possible to check a region with high bone density. Bone densitometry in the spine showing BMD of L1 = 1,664 g/cm², L2 = 1,615 g/cm², L3 = 1,549 g/cm², L4 = 1,514 g/cm² and total L1-L4 = 1,576 g/cm².

Keywords: Osteopetrosis, marble bones, heredity, bone marrow transplantation.

INTRODUÇÃO

A osteopetrose, também conhecida como doença dos ossos de mármore, é conhecida como uma doença esquelética rara que leva ao aumento da densidade e fragilidade óssea.¹ Existem múltiplas formas de osteopetrose baseadas em herança genética autossômica dominante e recessiva.¹ A forma autossômica recessiva também é conhecida como osteopetrose infantil e apresenta sintomas variados com base na mutação.¹ Esta doença é devida à disfunção dos osteoclastos, que são células especializadas na quebra e absorção do osso, levando a um aumento da massa óssea.¹ Isso levará a um acúmulo de massa óssea com arquitetura anormal composta de supercrescimento ósseo, tornando os ossos mais suscetíveis a fraturas.²

Embora não existam métodos para prevenir a osteopetrose, existem algumas opções de tratamento apresentadas ao paciente que variam de acordo com a gravidade da doença e o estado do paciente.² Suplementos de vitamina D e C são normalmente

oferecidos ao paciente para estimular os osteoclastos, o que pode ajudar a diminuir ou reverter as complicações da osteopetrose.² Interferon gama-1b também é um tratamento conhecido que usa hematopoiese para aumentar a reabsorção óssea e melhorar drasticamente a função leucocitária a longo prazo.²

O diagnóstico é estabelecido por: análise de mutações, quadro clínico e radiografias ósseas.³ As radiografias mostram sinal característico de aumento da densidade óssea e aspecto osso sobre osso, auxiliando no estabelecimento do diagnóstico.³ Pacientes com osteopetrose requerem abordagem de equipe multidisciplinar em seu tratamento, a fim de avaliar e monitorar cuidadosamente a progressão da doença.³ O único tratamento que comprovadamente altera o curso da doença é o transplante de medula óssea de células tronco hematopoéticas de doadores idênticos ao antígeno leucocitário humano (HLA).³ No entanto, o transplante de medula óssea pode não ser benéfico para todos os pacientes devido à diversidade de causas subjacentes

¹Liga Acadêmica de Anestesia e Dor da FM – UNIFAN.



da doença.¹ O prognóstico da osteopetrose é variável de acordo com o tipo e gravidade da doença.⁴ A expectativa de vida reduzida está associada ao tipo grave de osteopetrose infantil.⁴ Como resultado da supressão da medula óssea, a maioria das crianças morre na primeira década de vida.⁴

É de fundamental importância o reconhecimento precoce da doença pelos pediatras, já que quanto mais cedo for realizado o transplante menor serão as sequelas neurológicas e maiores as chances de cura.^{1,3,4} O manejo desses pacientes se concentra em garantir uma boa qualidade de vida para os pacientes e suas famílias por meio do gerenciamento de sintomas e cuidados paliativos.^{14,20} O objetivo do presente estudo é realizar um relato de caso de fratura devido à osteopetrose em uma criança de 7 anos e 7 meses, destacando as principais causas, diagnóstico e tratamento da doença.

RELATO DE CASO

Paciente, 7 anos e 7 meses, sexo masculino. Realizou exame de densitometria óssea devido a fratura no antebraço e quadril direito e investigação das condições do diagnóstico de osteopetrose. Ao exame físico: peso: 22 kg, altura: 122 cm, índice de massa corporal (IMC): 21,5 kg/m². Não evidencia outras comorbidades, e não tem antecedentes familiares com o mesmo diagnóstico.

No exame de densitometria óssea do corpo inteiro (Figura 1) do paciente é possível observar diversas áreas com grande aumento de densidade.

O paciente também realizou exame de densitometria óssea na coluna (Figura 2) apresentando BMD de L1 = 1.664 g/cm², L2 = 1.615 g/cm², L3 = 1.549 g/cm², L4 = 1.514 g/cm² e Total de L1-L4 = 1.576 g/cm².

DISCUSSÃO

A osteopetrose infantil é um distúrbio genético raro e grave que acomete a primeira infância e é frequentemente fatal. Trata-se de uma doença óssea metabólica com alterações genéticas que levam a um distúrbio funcional na produção de osteoclastos levando ao aumento da densidade e fragilidade óssea.⁸ Foi descrita pela primeira vez no ano de 1904 pelo médico Ginecologista e Radiologista Albers-Schonberg que realizou a descrição da forma benigna da doença observando o aumento da densidade radiológica do esqueleto e foi chamada de doença de Albers-Schonberg ou doença do “osso de mármore”.⁵

O crescimento ósseo é dependente do processo de homeostase do organismo que garante o equilíbrio entre a produção de células especializadas: os osteoblastos que são células mesenquimais responsáveis pela produção da matriz óssea e os osteoclastos cuja função é a reabsorção do osso estando intimamente envolvidas com o processo de desmineralização e absorção da matriz óssea levando ao acúmulo de massa óssea com arquitetura anormal tornando os ossos mais frágeis e passíveis de fraturas.³ Na osteopetrose, os osteoclastos tornam-se incapazes de reabsorver o osso tornando-o mais denso e excessivamente petrificado.²

Foram catalogados 04 subtipos da Osteopetrose: Infantil, benigna, intermediária e deficiência da anidrase de carbono tipo II.⁹ A forma autossômica dominante (doença de

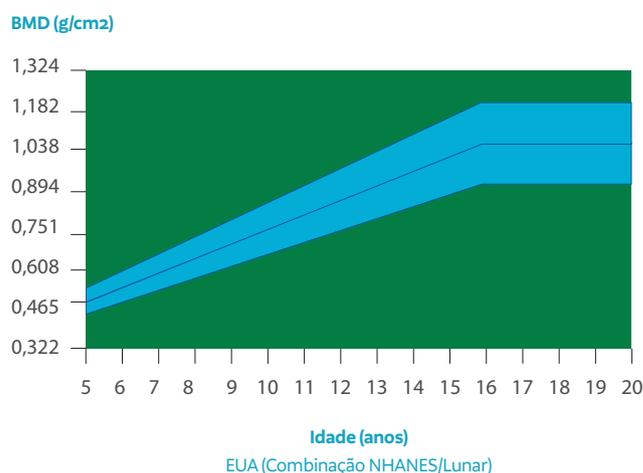
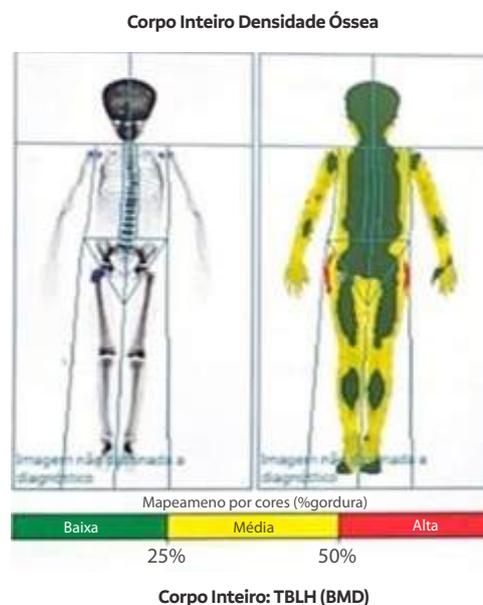


Figura 1. Densitometria óssea do corpo inteiro com densidade mineral óssea (BMD) igual a 2.164 g/cm² na cabeça e grande aumento da densidade.

Albers-Schönberg), geralmente é assintomática e possui curso benigno, sendo caracterizada por um achado incidental em radiografia. Já a forma autossômica recessiva (IMO) é mais fatal.² Os vários genes envolvidos com a osteopetrose infantil incluem CLCN7, OSTM1, TCIRG1, TNFSF11, PLEKHM1 e TNFRSF11A.¹

Dentre as alterações genéticas, a forma infantil pode ser classificada em osteopetrose autossômica recessiva, osteopetrose autossômica dominante e osteopetrose ligada ao cromossomo X, sendo essa a sua forma recessiva a mais grave devido ao maior número de genes afetados.⁸

As características clínicas relacionadas à osteopetrose variam de acordo com o gen afetado, sendo que a osteopetrose autossômica recessiva manifesta-se logo no nascimento com achados que podem englobar fraturas graves, redução do crescimento, comprometimento do nervo óptico, anemia grave e com expectativa de vida máxima de 10 anos. A osteopetrose autossômica intermediária acontece na primeira infância e

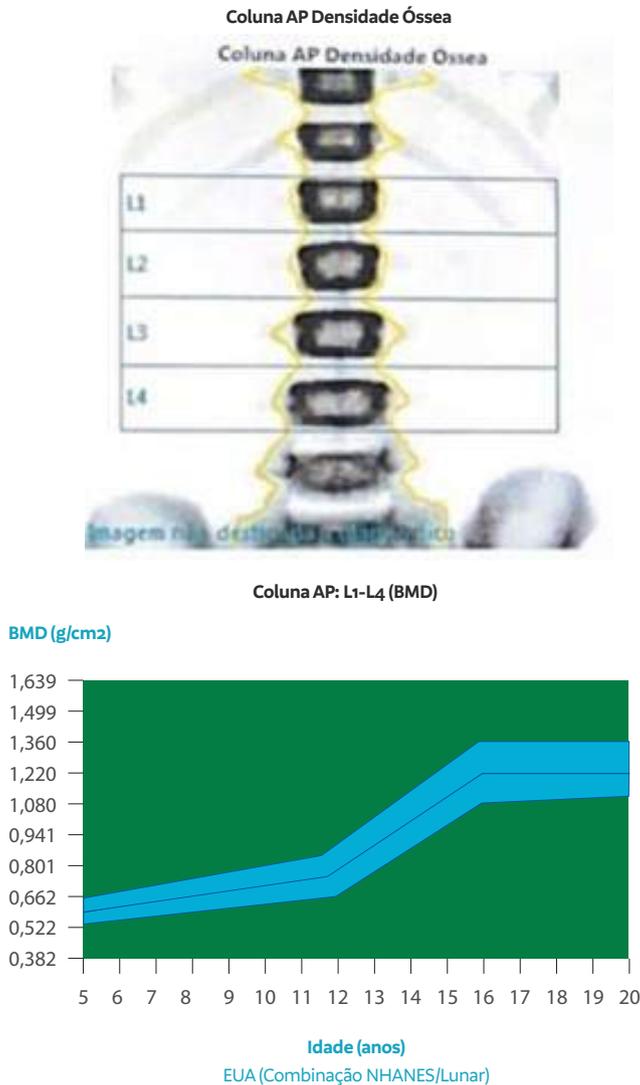


Figura 2. Densitometria óssea da coluna lombar com grande aumento da densidade.

apresenta fraturas de menor gravidade, anemia leve, ocasionalmente ocorrem alterações visuais e a expectativa de vida é normal. A osteopetrose autossômica dominante tipo II geralmente ocorre no início da adolescência e manifesta-se com escoliose, osteomielite da mandíbula, osteoartrite do quadril e raramente ocorre compressão de nervos cranianos.¹⁰

Os sintomas da osteoporose podem variar de acordo com a gravidade, a probabilidade do aumento da medula óssea pode desencadear macrocefalia e morfologia craniofacial alterada consequentemente enfraquecendo o osso resultando sua fragilidade e maiores possibilidades de fraturas e osteomielite.¹¹

Os pacientes que apresentam a forma autossômica recessiva da doença apresentam sintomas variados de acordo com o gene afetado. Os sintomas mais comuns são protuberância frontal, depressão da ponte nasal, protrusão mandibular,⁹ além das modificações esqueléticas, os pacientes apresentam alterações hematológicas, hepáticas e nervosas, que se não forem tratadas a criança pode ir a óbito antes dos 10 anos de idade.⁸

Estima-se que a osteopetrose infantil afeta mundialmente cerca de 1 a cada 200.000 nascidos vivos,¹ sendo notadamente mais observada na região da Costa Rica (3,4:100.000).¹²

Dentre as manifestações clínicas a que mais se manifesta são as alterações hematológicas que desencadeiam uma incompetência medular progressiva que evolui para anemia grave,⁵ sendo uma causa frequente de mortalidade.³ A hepatoesplenomegalia é decorrente das alterações hematopoiéticas extramedulares compensatórias.⁵

As manifestações neurológicas resultam do estreitamento e supercrescimento dos forames cranianos, compressão dos nervos espinhais e dos principais vasos sanguíneos que passam pelo crânio.⁹ Essa compressão dos nervos ópticos, auditivos e facial causando deficiência visual, auditiva, paresia facial sendo a hidrocefalia uma complicação pouco frequente.¹²

Outras complicações dessa síndrome incluem macrocefalia, déficit de crescimento, hipocalcemia levando a convulsões tetânicas,⁹ redução dos níveis de paratormônio (PTH),¹ que evoluem para hiperparatireoidismo secundário e raquitismo⁹ problemas dentários e atraso no desenvolvimento.¹³ Mesmo com o tratamento adequado, as crianças diagnosticadas mal raramente sobrevivem mais de anos e aqueles que sobrevivem apresentam grandes morbidades.³ As crianças apresentam características fenotípicas já no primeiro ano de vida como macrocefalia e protuberância frontal,⁸ sendo que a presença de ruído respiratório anormal ruidosa devido ao comprometimento das coanas e mandíbulas que se manifesta já no primeiro mês de vida.⁵

As alterações imunológicas remetem a alta incidência de infecções secundárias decorrentes das alterações nos números de monócitos, neutrófilos, diminuição da atividade das Células Natural Killer e plaquetopenia severa (<16.000/mL) sendo então necessário a reposição de múltiplas transfusões de eritrócitos e plaquetas.⁵

O diagnóstico da osteopetrose só pode ser confirmado através de estudos genéticos que confirmam a mutação no gen TCIRG1 que leva a mudança da leitura e gera a formação de um códon prematuro que ocasiona a mudança de leitura dos outros códons com a adição de 4 aminoácidos.⁵

Estudos moleculares envolvendo a Nexina 10 (SNX10) evidenciou a sua participação em várias condições patológicas como cânceres e distúrbios esqueléticos como a osteopetrose.¹⁴ A SNX10 pertence à família de proteínas de membrana que medeiam a ligação e o tráfego de fosfoinosítídeos que estão relacionados com várias funções celulares tais como crescimento celular, proliferação, diferenciação, mobilidade, sobrevivência e tráfego intracelular, e quando se encontram alteradas, podem estar envolvidos em câncer, atuando no desenvolvimento de tumores.¹⁴

A nexina 10 está relacionada com o desenvolvimento da osteopetrose, pois está presente em várias células e tecidos incluindo os osteoclastos, ossos e dentes e está relacionada com a codificação de uma proteína de 210 resíduos de aminoácidos. Quando há mutações na estrutura da SNX10 resulta na formação defeituosa de osteoclastos com função osteoclástica prejudicada.¹⁴



As mutações no gen *TCIRG1* estão relacionadas com a disfunção da bomba de prótons dos osteoclastos sendo responsáveis por 50% dos casos de osteopetrose maligna infantil.⁵ Essa alteração implica na urgência da realização do transplante de medula a fim de evitar complicações e sequelas neurológicas irreversíveis como a deficiência visual, atraso no desenvolvimento neuromotor e convulsões.¹⁰

Os pacientes com osteopetrose associada à mutação do gen *OSTM1* MIOP costumam apresentar alodinia e hiperalgesia caracterizando uma dor mistas com forte componente neuropático, uma vez que os osteoclastos são altamente expressos nas células nervosas e a sua redução associa-se à inflamação cerebral associada à rápida neurodegeneração com expectativa de vida extremamente curta.¹⁵

O aconselhamento genético faz-se necessário para os casais com filhos diagnosticados com osteopetrose, pois na herança autossômica recessiva, cerca de 50% dos portadores podem ser assintomáticos, 25% podem herdar variantes patogênicas bialélicas e mais 25% podem não herdar nenhuma alteração gênica. Para as heranças autossômicas dominantes os indivíduos apresentam 50% de chance de herdar uma variante patogênica.¹⁰

A osteopetrose não é uma doença prevenível, mas existem algumas opções de tratamentos que podem melhorar a qualidade de vida do paciente como a suplementação com vitamina D e cálcio visando a estimulação da atividade dos osteoclastos e a diminuição das complicações da doença.¹ O uso de interferon gama, eritropoietina e corticoides podem ser úteis como terapias adjuvantes.¹³

O uso do interferon gama-1b está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da forma grave da osteopetrose, demonstrando efeitos imunomoduladores antimicrobianos e antivirais, além de promover a formação e ativação dos osteoclastos.¹⁶

Para um tratamento mais eficaz faz-se necessário uma abordagem multiprofissional visando monitorar a evolução e o prognóstico da doença.¹² Estudos de imagem, principalmente a radiologia esquelética, são fundamentais para o diagnóstico clínico da osteopetrose,² pois mostram além do aumento acentuado da DMO com remodelação metafisária defeituosa e uma aparência de “osso-dentro-osso”,¹² especialmente em vértebras e falanges, além do desaparecimento da cavidade medular de ossos largos.⁵

Vale ressaltar que o melhor prognóstico da doença é obtido através do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) de doadores idênticos ao antígeno leucocitário humano (HLA),¹² pois os osteoclastos infundidos aumentam a reabsorção óssea e previnem o aumento da densidade mineral óssea (DMO),⁸ sendo o único tratamento duradouro disponível na atualidade¹³ e empregada para corrigir fenótipos de osteopetrose autossômica recessiva.¹⁴

As terapias baseadas em genes são consideradas promissoras e há uma tendência de que o único tratamento com resultados clínicos significados seja o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), o qual tem como indicador de uma terapia bem-sucedida a melhora das lesões ósseas radiográficas.¹⁷ O transplante de medula óssea é a melhor opção para

tratamento de pacientes com osteopetrose infantil maligna,⁶ sendo a única forma de promover a remissão da doença e minimizar as sequelas neurológicas.⁵

A maioria dos profissionais médicos desconhecem o diagnóstico e manejo específico para as doenças raras como a osteopetrose infantil, constituindo um grande desafio no diagnóstico precoce de doenças raras.⁶

REFERÊNCIAS

1. WAGH, H. *et al.* Assessing the Efficacy of Alkylating Agent Regimens in the Treatment of Infantile Malignant Osteopetrosis: Cyclophosphamide, Busulfan, or Thiotepa. *Cureus: Part of Springer Nature*, 14, 06 julho 2022.
2. SPINNATO, P. *et al.* Spectrum of Skeletal Imaging Features in Osteopetrosis: Inheritance Pattern and Radiological Associations. *Genes*, 13, 2022. 1965. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/genes1311196>>.
3. MOSCATELLI, I. *et al.* Gene therapy for infantile malignant osteopetrosis: review of pre-clinical research and proof-of-concept for phenotypic reversal. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 20, 20 march 2021. 389-397. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.12.009>>.
4. LANKESTER, A. C. *et al.* EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Nature*, 56, 5 July 2021. 2052–2062. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>>.
5. VOMERO, A. *et al.* Malignant Infantile osteopetrosis. *Andes Pediatría: Revista Chilena de Pediatría*, 90, aug 2019. 443-447. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i4.987>>.
6. EL-SOBKY, T. A.; ELSAYED, S. M. Skeletal radiology following hematopoietic stem cell transplantation in infantile osteopetrosis: an overlooked assessment tool. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 78, n. 5, 09 apr 2021. 495-496. Disponível em: <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>>.
7. WU, P. *et al.* Two novel mutations in *TCIRG1* induced infantile malignant osteopetrosis: a case report. *BMC Pediatrics*, n. 21, 01 July 2021. 297. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12887-021-02774-1>>.
8. ZHOU, T. *et al.* *SNX10* gene mutation in infantile malignant osteopetrosis: a case report and literature review. *Journal of Central South University - Medical Science*, 1, 2021. 108-112. Disponível em: <<http://xbxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/202101108.pdf>>.
9. THABET, S. *et al.* Malignant infantile osteopetrosis in a 3-year-old yemeni child: a case report. *PanAfrican - Medical Journal*, 43, n. 30, 19 sep 2022. Disponível em: <<https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/43/30/full>>.
10. SOBACCHI, C. *et al.* *CLCN7*-Related Osteopetrosis. *Gene Reviews*, 20 Jan 2022. 1993-2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>>.
11. CUYPER, E. D. *et al.* Hearing Loss in Malignant Infantile



- Osteopetrosis: A Case-Based Review. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*, 17, n. 6, 23 Apr 2021. 551-558.
12. BUBSHAIT, D. K. *et al.* Malignant Infantile Osteopetrosis: A Case Report. *Cureus*, 12, n. 1, 21 Jan 2020. e6725.
 13. VARELA, C. G.; RODRÍGUEZ, I. C.; VILA, D. D. Hallazgos radiológicos en la osteopetrosis infantil autosómica recesiva. *Reumatología Clínica*, 12 Jul 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.017>>.
 14. XU, J. *et al.* The molecular structure and function of sorting nexin 10 in skeletal disorders, cancers, and other pathological condition. *Cellular Physiology - Wiley*, 236, n. 6, 12 Nov 2020. 4207-4215. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jcp.30173>>.
 15. ALOTAIBI, Q.; DIGHE, M. Managing challenging pain and irritability in OSTM1 mutation-related infantile malignant osteopetrosis, 5, 19 Apr 2021. e242498.
 16. NGUYEN, A. *et al.* Open-Label Pilot Study of Interferon Gamma-1b in Patients With Non-Infantile Osteopetrosis. *JBMR Plus - The American Society for Bone and Mineral Research*, 6, n. 3, 05 Jan 2022. e10597. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jbm4.10597>>.
 17. CHRISTODOULOU, E. F.; NISTIKOULIS, G.; DEFTEREOS, S. P. Button Sequestrum Sign Due to Osteomyelitis of the Mandible Secondary to Malignant Infantile Osteopetrosis. *MAEDICA - a Journal of Clinical Medicine*, 16, n. 3, 23 Jul 2021. 531-533. Disponível em: <<https://doi.org/10.26574/maedica.2021>>.



RELATO DE CASO

REABORDAGEM CIRÚRGICA COM REVISÃO DE ARTROPLASTIA DE JOELHO: RELATO DE CASO

SURGICAL REAPPROACH WITH REVISION OF KNEE ARTHROPLASTY: CASE REPORT

Thayane Moraes Lazaroni Dalpério¹, Martina Olivieri Pace Pereira¹, Lucas Maciel Naves de Faria¹,
Letícia Lourenço Botelho¹, Lucas de Oliveira Barbosa², Sandro Moretti Landim Ferreira Filho³

Resumo

A osteoartrite (OA) representa a principal causa de incapacitação funcional em todo o mundo e dentre suas classificações, a que mais está relacionada a esse quadro é a osteoartrite de joelhos. Desta forma, a prevalência de artroplastias para substituição total dessa estrutura tem crescido consideravelmente. O objetivo deste estudo é relatar uma reabordagem da artroplastia de joelho com complicação mecânica e demonstrar que, embora a deambulação precoce seja recomendada, alguns cuidados são necessários.

Descritores: Osteoartrite do Joelho, Artroplastia do Joelho, Complicações Pós-Operatórias, Reoperação.

Abstract

Osteoarthritis (OA) represents the leading cause of functional impairment worldwide, and among its classifications, knee osteoarthritis is the one most closely associated with this condition. Consequently, the prevalence of total knee replacements has grown considerably. The aim of this study is to report a reapproach of knee arthroplasty with mechanical complications and demonstrate that, although early ambulation is recommended, certain precautions are necessary.

Keywords: Knee Osteoarthritides, Knee Arthroplasty, Postoperative Complications, Reoperation.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) representa a principal causa de incapacitação funcional em todo o mundo e dentre suas classificações, a que mais está relacionada a esse quadro é a osteoartrite de joelhos. Desta forma, a prevalência de artroplastias para substituição total dessa estrutura tem crescido consideravelmente. A doença é resultado da exaustão da capacidade de adaptação da articulação ao estresse mecânico, ou seja, desequilíbrio do remodelamento homeostático ósseo. Portanto, ocorre uma tradução bioquímica da sobrecarga mecânica para inflamação tecidual, findando em modificações estruturais, como esclerose subcondral característica, espessamento da placa subcondral, aparecimento de osteófitos - achado radiológico patognomônico - e, posteriormente, redução do volume articular.¹

Os fatores de risco para o desenvolvimento da patologia estão relacionados à ruptura da integridade biomecânica articular e, dentre eles, existem os fatores modificáveis, como traumatismo e obesidade, este, especialmente associado a outras comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e/ou dislipidemia; e fatores não modificáveis tais como sexo feminino - explicado pela queda de estrogênio na menopausa, menor massa muscular e maiores expectativas de vida, frouxidão ligamentar, adiposidade relativa, propensão à sensibilidade dolorosa central, ou seja, percepção da dor; além disso, a idade e aspectos multifatoriais, que contemplam a diminuição da força muscular, o tempo de reação e propriocepção, os quais interferem na estabilidade e saúde articular. O desalinhamento varo-valgo está mais associado à progressão da doença, concomitante ou não a outros fatores de risco.¹

¹Centro Universitário de Valença – UNIFAA.

²Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA.

³Conjunto Hospitalar do Mandaqui.



Clinicamente, a OA de joelhos apresenta-se com sinais florestísticos, como dor e edema progressivos, além de rigidez matinal, crepitações ósseas, atrofia ou hipotrofia da musculatura e limitação da amplitude de movimento,² os quais provocam alterações funcionais subjetivas, como redução da velocidade da marcha e dificuldades para uso de escadas.³

A artroplastia total de joelhos (ATJ) é uma intervenção de grande porte relativamente segura, sendo uma das cirurgias mais bem sucedidas na Ortopedia, apresentando taxas de sucesso superiores a 90% e durabilidade de 10 a 15 anos,⁴ mas atualmente, em decorrência do aprimoramento de técnicas cirúrgicas e desenvolvimento de tecnologias e materiais, como por exemplo, artroplastia total de joelho guiada por navegação e, ainda mais recente, guiada por Robótica, estudos científicos têm demonstrado de forma consistente um considerável aumento da durabilidade do implante e uma diminuição dos riscos cirúrgicos tanto intra operatórios quanto pós operatórios.⁵ É indicada para o tratamento de dor crônica refratária ao tratamento conservador, cumprindo o objetivo de interromper o dano articular progressivo, promover alívio algíco e reduzir a incapacidade funcional.⁶

Ainda que o índice de êxito seja elevado, esse procedimento pode ter complicações que preocupam e estão divididas em três grupos: complicações do mecanismo extensor, outras complicações mecânicas e complicações não relacionadas ao implante, podendo manifestar-se no curto, médio ou longo prazos. Os principais eventos adversos de curto prazo incluem rigidez, embolia pulmonar com trombose venosa profunda e infecção da ferida operatória.⁴ Os distúrbios patelofemorais abrangem as complicações tardias, causando instabilidade e se manifestam como subluxação ou luxação de patela, compreendendo até 20% de incidência dos agravos.⁷ Em relação às não traumáticas, a mais temida é a infecção profunda periprotética.⁴

Sendo a OA de joelhos mais comum com o avançar da idade, a população que mais realiza ATJs é a idosa. É sabido que esse grupo possui uma maior probabilidade de quedas da própria altura devido à fragilidade muscular e osteoporose, de modo que a susceptibilidade às complicações traumáticas aumente.⁸

O objetivo deste estudo é relatar uma reabordagem da artroplastia do joelho com complicação mecânica e demonstrar que, embora a deambulação precoce seja recomendada, alguns cuidados são necessários.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 65 anos, hipertensa, portadora de osteoartrite bilateral de joelho, com artroplastia prévia de joelho direito. Ativa, com boa demanda funcional e adequada musculatura. Encaminhada ao ambulatório de ortopedia portando radiografia (Figura 1) com história de dor crônica, de caráter mecânico, em joelho esquerdo, há dois anos, refratária à tratamento conservador medicamentoso e fisioterapêutico, com indicação cirúrgica de artroplastia total de joelho esquerdo.

A artroplastia total de joelho esquerdo primária foi realizada sem intercorrências e após três meses, a paciente retornou em consulta com radiografias demonstrando bom alinhamento de componentes femoral e tibial, espaços medial e lateral

adequados, slope tibial preservado, sem sinais de soltura ou instabilidade dos componentes ao exame radiográfico (Figura 2).

Após o terceiro retorno ambulatorial, paciente relata quatro episódios de queda da própria altura, evoluindo com limitação do mecanismo extensor do joelho e dor local. Ao exame físico apresentava marcha claudicante, genuvalgo, presença de edema e deformidade palpável em região lateral de joelho, membro bem perfundido, limitação parcial do mecanismo extensor. Além disso, Manobra Estresse em Valgo positiva.

Foi realizada radiografia demonstrando luxação patelar (Figura 3) e aumento do espaço no compartimento medial do joelho (Figura 4).

Foi indicada uma revisão de artroplastia total de joelho esquerdo (Figura 5-7) com indicação de utilização de Prótese Constricta Hinge, devido instabilidade multiligamentar apresentada no exame físico e nos exames de imagem. Realizada a revisão, com o procedimento sem intercorrências, paciente evoluindo com estabilidade do joelho, com retorno as suas atividades diárias e com manutenção da sua demanda física funcional. Apresentou radiografia ambulatorial de rotina sem alterações (Figura 8 e 9). Paciente mantém em acompanhamento e reabilitação multifuncional.



Figura 1. A. Radiografia de joelho esquerdo ântero-posterior. B. Perfil do joelho esquerdo, evidenciando redução do espaço articular, esclerose de osso subcondral e osteófito marginal.



Figura 2. Radiografia de joelho esquerdo em incidência ântero-posterior para avaliação pós operatória com cimentação e com ausência de linhas radioluscentes ao redor dos componentes.



Figura 3. Radiografia de joelho esquerdo em incidência axial demonstrando luxação patelar.



Figura 4. Radiografia com Estresse em Valgo, demonstrando instabilidade ligamentar medial.



Figura 5. Imagem intra operatório com paciente anestesiada, realizando Manobra do Estresse em Valgo indicando a instabilidade medial.



Figura 6. Imagem intra operatório com componentes de prova.



Figura 6. Imagem intra operatório com componentes definitivos.



Figura 8. Scopio pós-operatória imediata com Prótese Constricta Hinge.



Figura 9. Radiografia pós-operatória em seguimento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A osteoartrite, doença articular de maior prevalência mundial, apresenta-se como uma das comorbidades de maior impacto na qualidade de vida atualmente, acometendo principalmente mulheres e indivíduos em idade avançada. As inovações na área da Saúde, que ocorreram nas últimas décadas no Brasil, resultaram em um grande aumento da expectativa de vida no país. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o número de idosos no Brasil cresceu 18% em 5 anos, ultrapassando 5 milhões em 2017, com tendência de crescimento progressivo até 2050.⁹ Desse modo, a OA também tende a

aumentar sua preponderância ao longo dos anos, visto a idade ser um dos seus principais fatores de risco.

A avaliação do paciente é primordial para definir o tratamento adequado para OA de joelho, sendo baseada não apenas nas alterações radiológicas, mas também no impacto social causado por essa disfunção articular, podendo ser classificada em categorias de acordo com sua gravidade.

À princípio, a terapia inicial para essa patologia articular envolve métodos não medicamentosos, como perda de peso, fisioterapia motora, atividade física limitada, associada a medidas farmacológicas, sobretudo uso de anti-inflamatórios não esteroidais.¹ Entretanto, em caso de sintomas refratários ao tratamento conservador, está indicado o encaminhamento para cirurgia.

O procedimento cirúrgico padrão ouro para OA grave ou refratária é a Artroplastia Total de Joelho, sendo considerado uma terapêutica definitiva que estabiliza a articulação, alivia os sintomas e melhora a qualidade de vida do paciente. A cirurgia consiste na ressecção dos tecidos articulares do joelho, seguido da substituição por próteses de metal e de polietileno.⁴ Atualmente é uma das principais cirurgias ortopédicas realizadas pelo mundo, com elevada predominância.⁶

Contudo, indivíduos com infecção ativa, doenças neurológicas com déficits focais acentuados, isquemia crônica em membros inferiores e imaturidade esquelética, possuem contraindicação relativa ao procedimento cirúrgico, recorrendo a terapias alternativas menos eficazes.¹ Além disso, apesar de ser considerada uma intervenção segura e eficaz, apresenta riscos e complicações não traumáticas e traumáticas podem ocorrer, como a relatada no caso.

A queda da própria altura é uma das principais causas de complicações traumáticas no pós-operatório ortopédico. A maioria dos pacientes abordados cirurgicamente são idosos, parcela da população com maior predisposição a quedas. Por isso, a deambulação precoce assistida deve ser indicada após a cirurgia com extrema cautela e precaução, a fim de evitar intercorrências,¹⁰ visto que a revisão cirúrgica possui alto custo financeiro e os resultados finais da cirurgia primária são mais satisfatórios.⁵

O caso relatado, ao abordar uma complicação traumática da cirurgia para correção da Osteoartrite de Joelho, provoca uma reflexão importante no contexto de um procedimento conhecido justamente por sua segurança e resolutividade. A paciente sofreu muitas quedas, que desencadearam uma instabilidade multiligamentar com valgo acentuado associada a dor, limitação funcional e luxação patelar irredutível. Nesse cenário, o presente trabalho buscou demonstrar uma nova abordagem em uma paciente após uma complicação traumática causada por quedas e pela luxação patelar.

Assim, ao mesmo passo em que se entende a relevância da deambulação precoce, destaca-se a extrema importância da conscientização de médicos e de toda a equipe envolvida no cuidado em saúde a respeito da imperativa prevenção de quedas, sobretudo em pacientes idosos, visto que podem, invariavelmente, levar à necessidade de uma nova intervenção, como observado no caso relatado.



REFERÊNCIAS

1. Rosenthal PB. Osteoartrite do joelho. In: Scott WN, editors. *Cirurgia do Joelho*. 6th ed. Nova Iorque: Elsevier; 2017. p. 992-997.
2. Assis JCL, Sousa PDL, Assis EV, Oliveira SM, Oliveira GF. Efeitos de um programa de exercícios cinesioterapêuticos em idosas com osteoartrose de joelho. *Revista de Psicologia* 2013; 7(21): 45-53.
3. Yamada EF, Müller FA, Teixeira LP, Silva MD. Exercícios de fortalecimento, de marcha e de equilíbrio no tratamento de osteoartrite de joelho. *R. Bras. Ci. e Mov* 2018;26(3): 5-13.
4. Carvalho Júnior LH, Castro CAC, Gonçalves MBJ, Rodrigues LCM, Lopes FL, Cunha FVP. Complicações de curto prazo da artroplastia total do joelho: avaliação de 120 casos. *Rev Bras Ortop* 2006; 41(5): 162-6.
5. Evans JT, Walker RW, Evans JP, Blom AW, Sayers A, Whitehouse MR. How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet* 2019; 393(10172): 655-663.
6. Lenza M, Ferraz S de B, Viola DCM, Garcia Filho RJ, Cendoroglo Neto M, Ferretti M. Epidemiology of total hip and knee replacement: a cross-sectional study. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2013Apr;11(2):197-202. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000200011>
7. Archibeck MJ, Berger RA, Garvin KL, *et al.* Atualização de conhecimento ortopédico 7. Koval KJ (Ed), AAOS, p.517, 2002.
8. Alencar PGC de, De Bortoli G, Vieira IFV, Uliana CS. Fraturas periprotéticas em artroplastia total de joelho. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2010May;45(3):230-5. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-36162010000300003>.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua; Características dos Moradores e Domicílios. Available from: URL: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/17270-pnad-continua.html>. Accessed April 10, 2023.
10. Mendes APS, Gardenghi G, dos Santos AA, Barboza D, Marcondes KCBS, Ribeiro RF. Impacto Da Saída Precoce Do Leito Na Artroplastia Total De Joelho. *Rev Pesq Fisio* [Internet]; 7(4):504-10.



RELATO DE CASO

FRATURA POR FRAGILIDADE ÓSSEA EM USUÁRIO DE ESQUEMA PrEP: RELATO DE CASO

FRAGILITY FRACTURE IN PrEP USER: A CASE REPORT

Larissa Lopes de Souza, Luisa Mesquita de Moraes

Resumo

A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP - do inglês Pre-Exposure Prophylaxis) é uma estratégia de prevenção contra o vírus HIV para pessoas não infectadas e que possuem um risco maior de contrair o vírus. O esquema consiste em dois medicamentos, o Tenofovir e a Entricitabina. O Fumarato de Tenofovir Desoproxila foi associado a diminuição da densidade mineral óssea e risco aumentado de fraturas, apesar dessa associação ainda ser controversa. Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, adulto jovem, usuário do esquema PrEP, que sofreu uma fratura por fragilidade, tratada cirurgicamente, e que iniciou tratamento para melhora da qualidade óssea. Apesar da possibilidade do esquema PrEP ter um efeito deletério no osso, seu uso é plenamente justificado por prevenir a transmissão do HIV. O especialista em osteometabolismo tem como papel participar deste tratamento e utilizar as medidas disponíveis para evitar tais danos, estimulando a realização de exercícios físicos e realizando a suplementação de vitamina D e cálcio, além de realizar o tratamento adequado para osteoporose, quando necessário.

Descritores: Profilaxia pré-exposição (PrEP), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), Fratura por baixo trauma, Efeitos adversos da PrEP no metabolismo ósseo.

Abstract

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a biomedical intervention to prevent HIV infection in individuals who are at high risk of exposure. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), one of the antiretroviral agents used in PrEP, has been linked to reduced bone mineral density (BMD) and increased fracture risk, but the evidence is inconclusive. We present the case of a young adult male patient, a PrEP user, who sustained a low-trauma fracture, which required surgical management, and who initiated therapy to improve bone health. Despite the potential adverse effects of PrEP on bone metabolism, its benefits outweigh the risks by preventing HIV transmission. The role of the osteometabolism specialist is to monitor and optimize bone health in PrEP users, by promoting physical activity and supplementation with vitamin D and calcium, as well as providing appropriate treatment for osteoporosis when indicated.

Keywords: Pre-exposure prophylaxis (PrEP), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), Low-trauma fracture, Adverse effects of PrEP on bone metabolism

INTRODUÇÃO

Desde seu surgimento na década de 80, a infecção pelo HIV e a AIDS têm sido um grande problema de saúde mundial. Apesar dos avanços no seu tratamento, ainda não existe uma cura, o que torna a prevenção a forma mais eficaz de combater essa doença. A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP - do inglês Pre-Exposure

Prophylaxis) é uma estratégia de prevenção contra o vírus HIV para pessoas não infectadas e que possuem um risco maior de contrair o vírus, e consiste no uso de medicação antirretroviral profilática.

A PrEP é indicada para qualquer pessoa em situação de vulnerabilidade para o HIV, como, por exemplo, aquelas que



frequentemente deixam de usar camisinha em suas relações sexuais (anais ou vaginais) ou fazem uso repetido de PEP (Profilaxia Pós-Exposição ao HIV). O esquema consiste em duas medicações, o Tenofovir e a Entricitabina, e existem duas modalidades de PrEP indicadas: a PrEP diária e a PrEP sob demanda. A PrEP diária consiste na tomada diária dos comprimidos, de forma contínua, indicada para qualquer pessoa em situação de vulnerabilidade ao HIV. Já a PrEP sob demanda consiste na tomada da PrEP somente quando a pessoa tiver uma possível exposição de risco ao HIV. Deve ser utilizada com a tomada de 2 comprimidos de 2 a 24 horas antes da relação sexual, + 1 comprimido 24 horas após a dose inicial de dois comprimidos + 1 comprimido 24 horas após a segunda dose. A PrEP sob demanda é indicada para pessoas que tenham habitualmente relação sexual com frequência menor do que duas vezes por semana e que consigam planejar quando a relação sexual irá ocorrer.¹

A relação entre o esquema PrEP e a diminuição da densidade mineral óssea é um tema de pesquisa que ainda não tem uma resposta definitiva. Alguns estudos sugerem que o uso prolongado da PrEP pode causar uma redução da densidade óssea em algumas pessoas, especialmente nas que tem outros fatores de risco, como idade avançada, baixo peso, tabagismo, alcoolismo, deficiência de vitamina D ou histórico familiar de osteoporose. Outros estudos, porém, não encontraram evidências de que a PrEP afete significativamente a saúde óssea. A possível explicação para essa associação pode estar no medicamento Tenofovir, um antirretroviral usado para o tratamento da infecção pelo HIV e hepatite B crônica, assim como no esquema PrEP. O Tenofovir pode interferir no metabolismo do cálcio e do fósforo nos rins, levando a uma perda de cálcio na urina e a uma diminuição da formação óssea. Além disso, o Tenofovir pode causar inflamação do pâncreas e do fígado, que são órgãos envolvidos na regulação do metabolismo ósseo. Portanto, o uso do Tenofovir pode resultar em uma redução da densidade mineral óssea e, portanto, aumentar o risco de fraturas patológicas, especialmente em pessoas que já têm outros fatores de risco, como idade avançada, baixo peso, tabagismo, alcoolismo, deficiência de vitamina D ou histórico familiar de osteoporose. O outro medicamento, a Entricitabina, não parece ter esse efeito.

Relatamos a seguir o caso de um paciente do sexo masculino, adulto jovem, usuário do esquema PrEP, que sofreu uma fratura por fragilidade, tratada cirurgicamente, e que iniciou tratamento para melhora da qualidade óssea.

RELATO DE CASO

O paciente GMA, 36 anos de idade, procurou o setor de pronto atendimento de urgência de ortopedia de um hospital da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, com relato de dor e deformidade de punho esquerdo após queda da própria altura. Ao exame apresentava dor intensa a mobilização do punho, deformidade e edema. Encaminhado para exame radiográfico que evidenciou fratura de rádio distal com desvio (Figura 1). Após feito o diagnóstico, paciente foi imobilizado com tala gessada axilopalmar e encaminhado para o ortopedista especialista de mão do serviço de ortopedia no dia seguinte e foi indicado osteossíntese com placa bloqueada de rádio distal (Figura 2) como

tratamento definitivo para a fratura. Após o tratamento cirúrgico, foi encaminhado para acompanhamento ambulatorial com o cirurgião assistente e para a área de osteometabolismo devido a fratura ter ocorrido por baixo impacto.



Figura 1. Radiografias em AP e perfil evidenciando fratura do terço distal do rádio esquerdo.



Figura 2. Radiografias em AP e perfil após osteossíntese da fratura do terço distal do rádio esquerdo.

Durante a consulta com a Ortopedia Osteometabólica foram colhidos dados para a investigação sobre o que levou o paciente a ter uma fratura do terço distal do rádio por baixo impacto. Paciente GMA relata ser homossexual, não tem parceiro fixo e estava em uso de esquema PrEP há aproximadamente 4 anos, sendo que já fez uso da PrEP diária e da PrEP sob demanda, mas não sabe precisar por quanto tempo fez o uso de cada esquema. Sofreu fratura de rádio distal por queda da própria altura, portanto por baixo impacto. O paciente nega alergia à lactose, mas consome esporadicamente lácteos, tendo, portanto, baixa ingestão de cálcio. Pratica atividade física como pilates e caminhada em esteira 4 vezes por semana e tem hábitos intestinais normais. Nega diagnóstico de osteoporose nos pais, nega uso de

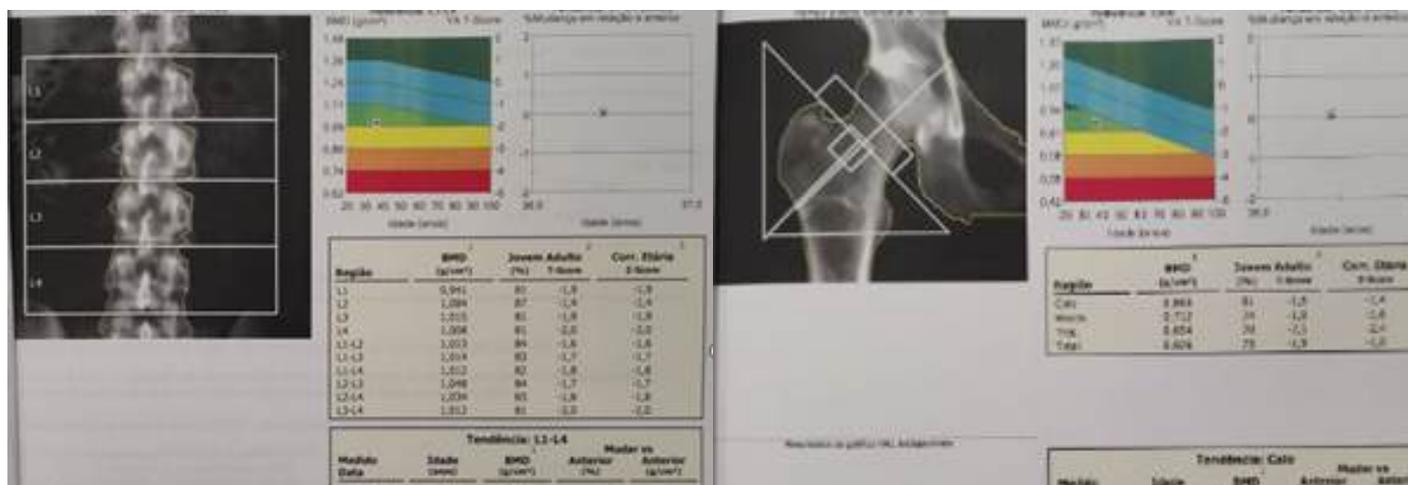


Figura 3. Densitometria Óssea – coluna e fêmur (exame cedido pelo paciente)

corticosteróides, nega tabagismo e relata etilismo social. É portador de síndrome do intestino irritável, mas está bem controlado em uso de medicação. Atualmente está em uso de Maleato de Trimebutina, Finasterida, Rosuvastatina e o esquema PrEP. Nega uso de inibidores de bomba de prótons e antidepressivos e nega cirurgias anteriores.

O paciente realizou uma densitometria óssea em um equipamento GE Lunar com resultado de L1-L4 com Z-score de -1,8, DMO 1,012, colo com Z- score de -1,4 e DMO 0,865 g/cm², fêmur total com Z-score de -1,8 e DMO 0,826 g/cm² levando a um diagnóstico densitométrico de massa óssea normal para a idade (Figura 3). Além disso, foram realizados exames laboratoriais que apresentaram os resultados anotados na Tabela 1. Foi realizada radiografia da coluna lombar e dorsal em AP e perfil sem alterações.

Exames	Valores
Fosfatase alcalina	72 U/L
Creatinina	0,87 mg/dL
Clearance de Creatinina	111 mL/min/1,73 m ²
Cálcio total	9,1 mg/dL
Cálcio iônico	1,19 mg/dL
PTH	34,1 pg/mL
Eletroforese de proteínas	Sem alterações
Testosterona livre	11,39 ng/dL
Testosterona total	416 ng/dL
SHBG	24,4 nmol/L
Vitamina D	23,3 ng/mL
Sorologia para HIV	Negativo

Tabela 1.

O paciente iniciou tratamento com Ácido Zoledrônico venoso anual e foi indicado densitometria óssea anual e acompanhamento do marcador de reabsorção óssea CTX-1. Também foi prescrito vitamina D na dosagem de 50 mil UI por 8 semanas (1 vez por semana) e prescrito sequenciamento para vitamina D 14 mil UI (1 vez por semana), além de um comprimido diário de cálcio citrato malato 500 mg no almoço diariamente e foi orientado aumentar o consumo diário de cálcio alimentar principalmente através dos lácteos. O paciente também foi orientado a manter atividade física com impacto e exposição solar. A próxima densitometria óssea será realizada em um ano do exame inicial. Como no Brasil, o Tenofovir é a única medicação distribuída para PrEP, o paciente foi orientado, pelo médico assistente que prescreveu o esquema PrEP, a suspender o medicamento.

DISCUSSÃO

Atualmente, há uma preocupação crescente com a saúde óssea dos pacientes portadores de HIV, nos quais o risco de fraturas por fragilidade é de 35 a 68% maior do que na população geral, e em pacientes cerca de 10 anos mais jovens.² Além de estar sujeito aos fatores de risco habituais, como tabagismo e alcoolismo, esse grupo apresenta maior prevalência de hipogonadismo, sarcopenia e coinfeção com Hepatite C. Ademais, a própria infecção pelo HIV induz um estado pró-inflamatório crônico. Em termos celulares, promove o desequilíbrio das vias reguladoras do metabolismo ósseo, com aumento da produção de RANKL e diminuição da produção de osteoprotegerina, favorecendo a atividade osteoclástica e consequente reabsorção óssea, e reduzindo a formação óssea.³

Entretanto, outro fator de risco significativo para a diminuição da massa óssea são as drogas utilizadas no tratamento e profilaxia da infecção por HIV, que abrange também pacientes HIV-negativos em uso do esquema PrEP. Segundo a literatura, o início da terapia antirretroviral está associado a uma diminuição da massa óssea, semelhantes à promovida pelo uso de corticosteróides, porém regimes que utilizam tenofovir foram descritos como mais prejudiciais, sendo essa droga uma das mais



utilizadas no esquema PrEP.⁴ A perda de massa óssea descrita foi em torno de 1 a 2% nos pacientes em uso da profilaxia, que são, em sua maioria, jovens e saudáveis, mas preocupa-se com o efeito que o uso do PrEP possa ter no risco de fraturas a longo prazo.⁵

Um estudo randomizado, duplo-cego, foi realizado com 498 pacientes soronegativos, no qual foi comparada a densidade mineral óssea entre os grupos submetidos ao tratamento com Emtricitabina e Tenofovir e o grupo placebo. Foi observada, ao final de 24 semanas, uma pequena mas significativa diminuição da densidade mineral óssea no grupo que fez uso do esquema PrEP⁶

Apesar de ser considerado de modo geral seguro, o medicamento Tenofovir já foi associado a toxicidade renal, endócrina e óssea, causando disfunção tubular e excreção aumentada de fósforo, aumento nos níveis de paratormônio e aumento dos marcadores de turnover ósseo. Em um estudo realizado com pacientes adolescentes e jovens adultos HIV-negativos, os efeitos hormonais se mostraram mais significativos do que a toxicidade renal, e em um estudo realizado com pacientes adultos, os marcadores de turnover ósseo encontraram-se aumentos, sem haver, necessariamente, disfunção renal associada. Entretanto, é possível que os efeitos renais sejam mais acentuados com o uso prolongado da medicação, ou em pacientes HIV-positivos, mais velhos ou com problemas renais prévios.^{7,8}

Como forma de atenuar os efeitos da medicação na massa óssea, foram observados benefícios com a suplementação simultânea de cálcio e vitamina D, e a realização de exercícios resistidos.⁹ Além disso, a diminuição da massa óssea parece regridir após interrupção do uso do Tenofovir.¹⁰

Sabe-se que o uso do esquema PrEP é eficaz na prevenção da contaminação pelo HIV, e que esse benefício supera o possível efeito deletério que a medicação pode ter nos ossos. Sendo assim, é fundamental que o paciente em uso do PrEP seja acompanhado por um especialista em osteometabolismo, evite outras causas modificáveis de osteoporose, como álcool e tabaco, e realize as medidas profiláticas recomendadas, garantindo, dessa forma, o melhor resultado possível em seu tratamento de maneira completa.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. (2022). PrEP (Profilaxia Pré-Exposição). Recuperado em 26 outubro, 2023, de <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/prevencao-combinada/prep-profilaxia-pre-exposicao/prep-profilaxia-pre-exposicao>
2. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcif Tissue Int.* 2022 May;110(5):624-640. doi: 10.1007/s00223-022-00946-4. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35098324; PMCID: PMC9013331.
3. Biver E, Calmy A, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Ferrari S, Frey D, Kressig RW, Lamy O, Lippuner K, Suhm N, Meier C. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019 May;30(5):1125-1135. doi: 10.1007/s00198-018-4794-0. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30603840.
4. Brown TT, Yuhas K, Mayer KH, Landovitz RJ, Marzinke MA, Hendrix CW, Chen YQ, Klingman KL, Chege W, McCauley MB, Gulick RM, Wilkin TJ. Bone changes with candidate PrEP regimens containing tenofovir disoproxil fumarate and/or maraviroc and/or emtricitabine in US men and women: HPTN 069/ACTG A5305. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Feb 2;77(2):500-506. doi: 10.1093/jac/dkab400. PMID: 34791296; PMCID: PMC9097256.
5. Yin MT, Brown TT. HIV and Bone Complications: Understudied Populations and New Management Strategies. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016 Dec;13(6):349-358. doi: 10.1007/s11904-016-0341-9. PMID: 27730445.
6. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, Ramirez-Cardich ME, Namwongprom S, Chodacki P, de Mendonca LM, Wang F, Lama JR, Chariyalertsak S, Guanira JV, Buchbinder S, Bekker LG, Schechter M, Veloso VG, Grant RM; Preexposure Prophylaxis Initiative Study Team. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 15;61(4):572-80. doi: 10.1093/cid/civ324. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25908682; PMCID: PMC4565984.
7. Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, Schuster GU, Woodhouse LR, Flynn PM, Gordon CM, Pan CG, Rutledge B, Liu N, Wilson CM, Hazra R, Hosek SG, Anderson PL, Seifert SM, Kapogiannis BG, Mulligan K; Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions 117 study team. Decline in Bone Mass With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Is Associated With Hormonal Changes in the Absence of Renal Impairment When Used by HIV-Uninfected Adolescent Boys and Young Men for HIV Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 1;64(3):317-325. doi: 10.1093/cid/ciw765. Epub 2016 Nov 15. PMID: 28013265; PMCID: PMC6366053.
8. Nickolas TL, Yin MT, Hong T, Mugwanya KK, Branch AD, Heffron R, Ramalho J, Nandakumar R, Dworakowski E, Wanga V, Mugo NR, Ronald A, Celum C, Donnell D, Baten JM, Wyatt CM; Partners PrEP Study Team. Impact of Tenofovir-Based Pre-exposure Prophylaxis on Biomarkers of Bone Formation, Bone Resorption, and Bone Mineral Metabolism in HIV-Negative Adults. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Jul 28;6(10):ofz338. doi: 10.1093/ofid/ofz338. PMID: 31660332; PMCID: PMC6778426.
9. Bi X, Liu F, Zhang X, Wang H, Ye Z, Yun K, Huang X, Ding H, Geng W, Xu J. Vitamin D and Calcium Supplementation Reverses Tenofovir-Caused Bone Mineral Density Loss in People Taking ART or PrEP: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022 Mar 31;9:749948. doi: 10.3389/fnut.2022.749948. PMID: 35433788; PMCID: PMC9008884.
10. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Anderson PL,



Guanira J, Chariyalertsak S, Buchbinder SP, Bekker LG, Schechter M, Grinsztejn B, Grant RM. Brief Report: Recovery of Bone Mineral Density After Discontinuation of Tenofovir-Based HIV Pre-exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 Oct 1;76(2):177-182. doi: 10.1097/QAI.0000000000001475. PMID: 28639995; PMCID: PMC5597476.



ARTIGO DE REVISÃO

METILSULFONILMETANO, COLÁGENO NÃO HIDROLISADO TIPO II E ÁCIDO HIALURÔNICO ORAL COMO OPÇÕES NUTRACÊUTICAS PARA OSTEOARTRITE. UMA REVISÃO DA LITERATURA

METHYLSULPHONYLMETHANE, NON-HYDROLYZED COLLAGEN TYPE II AND ORAL HYALURONIC ACID AS NUTRACEUTICAL OPTIONS FOR OSTEOARTHRITIS. LITERATURE REVIEW

Marcelo A. Starling^{1,3}, Lucas Boechat^{1,2,3}, Fábio S. Duarte^{1,3}, Lorena Simili de Oliveira.¹

Resumo

A osteoartrite é a principal doença do sistema osteoarticular e sua incidência aumenta com o envelhecimento populacional. Os tratamentos indicados pelos principais Guidelines ainda são voltados para o controle de sintomas com uso de antiinflamatórios (que podem trazer muitos riscos principalmente nessa população idosa) e para as cirurgias. Os tratamentos da medicina complementar com os usos dos nutracêuticos vem se tornando uma opção de uso crescente. Neste artigo foi realizada uma revisão de 25 estudos em humanos com os nutracêuticos metilsulfonilmetano, colágeno não hidrolisado tipo II e ácido hialurônico por via oral de forma isolada ou combinada e suas respostas como adjuvante no tratamento da osteoartrite. Diversos estudos relataram melhora da função física, qualidade de vida e melhora dos índices de dor com efeitos colaterais inexistentes, raros ou pouco relevantes. A pesquisa contínua nessa área é crucial para expandir nosso entendimento e melhorar ainda mais as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes com osteoartrite.

Descritores: osteoartrite, nutracêuticos, ácido hialurônico, metilsulfonilmetano, colágeno não hidrolisado tipo II.

Abstract

Osteoarthritis is the most common disease of the osteoarticular system and its incidence increases with population aging. The main existing guidelines for this disease aim at controlling symptoms mostly with the use of anti-inflammatories (which can pose many risks, especially in this elderly population) and surgeries. Complementary Medicine treatments using nutraceuticals are increasingly being used. In this article, a review of 25 papers of human trials was carried out with the nutraceuticals methylsulfonylmethane, non-hydrolyzed collagen type II and hyaluronic acid taken orally, alone or in combination, and their responses as adjuvant in the treatment of osteoarthritis. Several studies have reported improvement in physical function, quality of life and in pain rates with non-existent, rare or minor side effects. More research in this area is crucial to expand our understanding and further improve the therapeutic options available for patients with osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, nutraceuticals, hyaluronic acid, methylsulfonylmethane, non-hydrolyzed type II collagen.

¹Sportif Clínica do Exercício.

²Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

³AFYA Educação Médica.



A osteoartrite (OA) é a principal doença do sistema osteoarticular e o envelhecimento é um dos fatores de risco mais proeminentes para o seu desenvolvimento.¹ Devido a sua alta prevalência e incidência, a OA é uma das mais importantes causas de incapacidade entre os idosos. Os sintomas incluem dor e rigidez articular, acarretando piora da função física e da mobilidade. Fatores relacionados ao envelhecimento promovem um estado pró-inflamatório local e sistêmico, contribuindo para o desenvolvimento e a progressão da doença, assim como para o aumento dos seus sintomas.²

As alterações estruturais que caracterizam a OA são determinadas por uma série de fatores, sendo o mais importante a inflamação. No seu mecanismo fisiopatológico, a inflamação da membrana sinovial (sinovite) ocorre devido a interação de diversos fatores como a integração entre o sistema imunológico e os fragmentos da cartilagem que são degradados com a progressão da doença. Estes podem ser identificados como corpos estranhos e desencadear uma resposta tanto do sistema imunológico inato quanto do adaptativo. Essa resposta inflamatória é gerada através da ativação de vias de sinalização inflamatória, como a via NF-κB (fator nuclear-κB).³

Atualmente, um número crescente de pacientes busca na Medicina Complementar (MC) formas e tratamentos que possam agregar e ajudar a controlar as doenças crônicas. O termo MC é amplo e pode abranger uma gama de terapias, geralmente produtos naturais, e também práticas mentais e corporais. Os produtos naturais incluem os nutracêuticos que são comumente disponíveis como suplementos dietéticos. Com grande variedade no mercado, eles podem ser recomendados por profissionais de saúde de maneira isolada ou em combinação com a medicina convencional.⁴

As principais diretrizes para o tratamento da osteoartrite focam em particularmente 3 estratégias: uso de anti-inflamatórios não esteroidais, controle do peso e cirurgia.⁵ Outras terapias comumente utilizadas incluem o uso da escala analgésica, com o início nos analgésicos simples, anti-inflamatórios, injeções intra-articulares de corticosteróides ou ácido hialurônico, além de analgésicos opióides para dor de moderada a forte intensidade. Embora essas terapias possam aliviar principalmente os sintomas algícos a curto prazo, seu impacto final na progressão fisiopatológica da OA ainda é bastante limitado.⁶ Por outro lado, estratégias para resultados mais duradouros e que vem ganhando mais espaço são o controle de peso corporal e o uso de nutracêuticos.⁵ Os principais objetivos do tratamento clínico são a manutenção da função física associada ao alívio da dor.⁷ Estudos recentes sugerem que os nutracêuticos "termo comumente utilizado na união de nutrição e farmacêutico" são compostos bioativos derivados na sua grande maioria de alimentos e plantas e, quando suplementados na dieta de um paciente, podem prevenir ou reduzir a progressão da doença, modificar eventos fisiopatológicos e até mesmo contribuir para melhorar a resposta do paciente à farmacoterapia. Além disso, devido a baixíssima frequência de efeitos colaterais, seu uso crônico na prática clínica pode ser altamente recomendado.⁸

Dentre os nutracêuticos já estudados, três deles serão abordados nesta revisão: ácido hialurônico (AH),

metilsulfonilmetano (MSM) e colágeno não hidrolisado do tipo II. A Tabela 1 mostra as posologias sugeridas, alvos moleculares de mecanismo de ação e alguns resultados clínicos já documentados.

Tabela 1. Mecanismos de ação propostos pelos nutracêuticos selecionados para essa revisão.

Nutraceutico	Dosagem diária	Mecanismo de ação molecular	Resultados
Ac. Hialurônico (AH)	80-200mg	Receptores CD44,	IL-1β, -6, -9, MMPs, PGE2, TNFα, RHAMM, TLR4, ICAM-1, Nf-kB ↓ VAS dor, dor WOMAC, rigidez, função e total, ↑ Qualidade de vida SF-36, ↑ Avaliações globais do paciente e do médico sobre o estado da doença
Metilsulfonilmetano (MSM)	500-1500mg	NF-Kb, IL-1, IL-6, IL-1β, TNF-α ROS, COX	
Ac. Hialurônico (AH)	80-200mg	Receptores CD44, IL-1β, -6,-9, MMPs, PGE2, TNFα, RHAMM, TLR4, ICAM-1, Nf-kB T-REG, TGF-Beta, IL-4, IL-10	VAS Dor, dor WOMAC, rigidez função e total
Colágeno não hidrolisado do tipo II	40 mg	↓ citocinas pró-inflamatória como IL 1B, IL6, TNF e metaloproteinasas e expressão NF-KB	↓ na dor (VAS), função física (WOMAC) e qualidade de vida (SF-36)

Adaptado: Colletti A, *et al.*⁵ O.A. Gromova, *et al.*⁹ Bakilan F, *et al.*¹⁰

CCR2 = receptor de quimiocina CC tipo 2, CD44 = Cluster de diferenciação 44, COX = Ciclooxigenase, IL = Interleucina, GAGs = glicosaminoglicanos, ICAM-1 = Molécula de adesão intercelular, MMPs = Metaloproteinasas de matriz, LOX = Lipoxigenase, NF-kB = Fator nuclear kappa beta, NO = óxido nítrico, AINEs = anti-inflamatório não esteróide, OA = osteoartrite, PGE2 = prostaglandina E2, RHAMM = receptor para motilidade mediada por hialuronano, ROS = espécies reativas de oxigênio, SF-36 = versão curta de formulário, TGF = fator de crescimento tumoral, TLR4 = Toll like receptor 4, TNF = fator de necrose tumoral, VAS = escala visual analógica, VEGF = fator de crescimento endotelial vascular, WOMAC = Western Ontario e McMaster University, ↓ = redução, ↑ = melhora

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é avaliar o uso dos seguintes nutracêuticos: metilsulfonilmetano, colágeno não hidrolisado do



tipo II e ácido hialurônico oral nos pacientes com problemas osteoarticulares e musculoesqueléticos.

METODOLOGIA

Realizada uma revisão de literatura nas bases de dados do MEDLINE entre 2000-2023. Seguiram os seguintes critérios de inclusão: estudos em humanos, estudos na língua inglesa e espanhola e publicados em revistas científicas com acesso a

publicação inteira. Os critérios de exclusão foram: estudos *in vitro* ou animais, resumos ou intenção de publicação.

RESULTADOS

Foram incluídos 26 artigos nesta revisão. A tabela a seguir mostra e descreve as referências, características do estudo, quais os nutracêuticos utilizados e os resultados, incluindo efeitos terapêuticos e colaterais.

Tabela 1.

	Características De Estudo	Objetivo	Nutracêutico de Interesse Avaliado	Resultados	Desfechos Negativos
WEI, et al. 2009. ¹¹	Randomizado, duplo cego, multicêntrico ensaio clínico controlado de fase III. Duração 24 semanas.	Avaliar a eficácia e segurança do Colágeno tipo II em pacientes com Artrite Reumatoide	Colágeno não hidrolisado do tipo II	Em ambos os grupos houve diminuição da dor, rigidez matinal, diminuição de articulações sensíveis, diminuição de articulações inchadas e nos questionário de avaliação de saúde (HAQ).	Queixas gastrointestinais ocorreram em ambos os grupos, com menos reclamações no grupo Colágeno tipo II do que no grupo metotrexato.
SCARPELLINI, et al. 2008. ¹²	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar o uso da combinação de Colágeno tipo II + GC na relação entre a atividade da doença OA e os marcadores sistêmicos de degradação da cartilagem CTX I e CTX II.	Colágeno tipo II e Colágeno tipo I + GC	Após um ano e seis meses de estudo, os valores médios de CTXI e II foram significativamente baixos em relação a linha de base no grupo GC + Colágeno tipo II.	
LIU, et al. 2018. ¹³	Revisão sistemática	Investigar a eficácia e segurança do uso de suplementos dietéticos em pacientes com osteoartrite.	Colágeno hidrolisado e Colágeno tipo II MSM	Dos 20 suplementos investigados em 69 estudos elegíveis, 7 com colágeno hidrolisado, demonstraram tamanho do efeito >0,80) importância clínica em redução da dor em curto prazo. Outros 6 colágeno tipo II não desnaturado e MSM revelou melhorias estatisticamente significativas na dor a médio prazo.	
WANG, et al. 2018. ¹⁴	Revisão	Apresentar uma visão geral da dor da osteoartrite e do uso de nutracêuticos no tratamento da dor da osteoartrite, com foco naqueles que foram avaliados por ensaios clínicos.	MSM 1.25 g 3 x ao dia / 12 semanas MSM 6g diariamente 26 semanas	Diminuição do WOMAC para função e diminuição do VAS para dor p=0.05 Diminuição do WOMAC para dor, rigidez e função. Melhora no score qualidade de vida SF36.	
CROWLEY, et al. 2009. ¹⁵	Ensaio clínico em humanos	Avaliar a segurança e eficácia do colágeno não hidrolisado do tipo II em comparação com uma combinação de glucosamina e condroitina (G+C) no tratamento da osteoartrite do joelho.	Colágeno tipo II não desnaturado	O tratamento com o colágeno não hidrolisado tipo II foi mais eficaz resultando em uma redução significativa em todas as avaliações desde a linha de base em 90 dias (33% x 14%) no grupo GC. No índice funcional de Lequesne. Foi usado para determinar o efeito de diferentes tratamentos na dor durante as atividades diárias. O tratamento com UC-II reduziu a pontuação em 20% em comparação com 6% no grupo tratado com G+C ao final do tratamento de 90 dias.	



LUGO, et al. 2013.16	Duplo cego randomizado placebo controlado.	Avaliar a eficácia e tolerância do UC-II na função articular e dor articular devido a exercícios extenuantes em indivíduos saudáveis.	Colágeno tipo II não desnaturado UCII.	Após 120 dias de suplementação, os indivíduos do grupo UC-II exibiram um aumento estatisticamente significativo melhora na extensão média do joelho em comparação ao placebo ($81,0 \pm 1,30$ vs $74,0 \pm 2,20$; $p = 0,011$) e ao valor basal ($81,0 \pm 1,30$ vs $73,2 \pm 1,90$; $p = 0,002$).	Nenhum grupo apresentou efeito adverso no decorrer do estudo
KALMAN, et al., 2008.17	Estudo piloto randomizado duplo cego	Efeito da suplementação dietética com um ingrediente natural com alto teor de ácido hialurônico (60%) (Hyal-Joint®) sobre dor e qualidade de vida em indivíduos com osteoartrite de joelho.	Ácido Hialurônico 80 mg/dia - 8 semanas	A suplementação diária com AH pareceu ser eficaz na diminuição da dor e função física em indivíduos com OA de joelho.	
MARIKO OE et al. 201618	Revisão de estudos randomizado, duplo-cego e ensaios controlados por placebo	Examina os efeitos do AH na dor no joelho avaliada em ensaios clínicos, bem como o mecanismo desses efeitos e a segurança do AH.	Ácido Hialurônico	O AH é uma matéria-prima segura e a eficácia do AH oral no alívio da dor no joelho foi demonstrada em vários ensaios clínicos.	Não foi elucidado qualquer efeito adverso.
TASHIRO, et al. I 2012.19	Estudo duplo-cego, controlado por placebo,	investigar a eficácia da administração oral de ácido hialurônico (AH) na osteoartrite (OA) nas articulações do joelho.	Ácido hialurônico por via oral	AH por via oral 200 mg 1 x ao dia todos os dias durante 12 meses, Os sintomas dos sujeitos foram avaliados pelo escore japonês da Medida da Osteoartrite do Joelho (JKOM). Indivíduos mais jovens obtiveram melhores pontuações no JKOM score.	
SÁNCHEZ, et al. 2014.20	Estudo de intervenção randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em humanos.	Explorar a expressão genética do sangue periférico como fonte de biomarcadores de melhoria da saúde articular relacionada ao glicosaminoglicano (GAG) em humanos.	Ácido Hialurônico	A suplementação de Mobilee reduziu a intensidade da dor articular e o derrame sinovial e melhores indicadores de força muscular do joelho em comparação ao placebo.	
RICCI, et al. 2016.21	Estudo de intervenção randomizado.	comparação de administração oral e viscosuplementação de ácido hialurônico (AH na Osteoartrite precoce do joelho.	Ácido Hialurônico	A infiltração intra-articular de AH e a administração oral pode ter efeitos terapêuticos benéficos em pacientes com osteoartrite precoce.	
MARTINEZ-PUIG, et al. 2012.22	Estudo randomizado de intervenção duplo-cego, controlado por placebo	Determinar a eficácia da administração oral de iogurte suplementado com AH (Mobilee) em indivíduos saudáveis com disfunções articulares leves conforto.	Ácido Hialurônico	O grupo controle obteve melhores resultados no torque e na potência quando avaliado por isocinética. Nenhuma diferença foi detectada na pontuação de Lequesne e pesquisa SF-36. Este estudo sugere que 3 meses de administração oral de um produto natural contendo AH (Mobilee™) em indivíduos saudáveis com desconforto articular do joelho proporciona melhora na força muscular	
NELSON, et al. 201523	Estudo Duplo-cego, andomizado, controlado por placebo	Determinar o efeitos de uma preparação oral contendo ácido hialurônico na dor e função das articulações do joelho com osteoartrite, bem como alterações nas citocinas inflamatórias, bradicinina e leptina	Ácido Hialurônico	Melhorias estatisticamente significativas na dor e na função. Ambas as amostras de soro e líquido sinovial mostraram reduções significativas para a maioria das citocinas inflamatórias, leptina e bradicinina no grupo de preparação oral de ácido hialurônico.	



FUGGLE, et al. 2020.24	Revisão	Sintetizar as evidências atuais em relação ao implante autólogo de condrócitos (ACI), terapia com células-tronco mesenquimais (MSC), plasma rico em plaquetas (PRP), vitamina D e outras terapias alternativas.	Colágeno tipo II e MSM	Um estudo sobre OA de joelho randomizou 118 pacientes entre glucosamina, MSM, terapia combinada ou placebo e encontrou uma melhora significativa na dor e Lequesne em 12 semanas em todos os grupos, exceto no placebo.	
BARMAKI, et al. 2012.25	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Efeito da suplementação de MSM após a indução de dano muscular e capacidade antioxidante.	MSM	Os marcador de lesão muscular (CK) ficaram mais elevados no grupo placebo. A CK e a bilirrubina aumentaram significativamente no grupo P 24 horas após o exercício em comparação ao grupo M (P=0,041 e P=0,002, respectivamente). A CAT aumentou imediatamente após 30 minutos, 2 e 24 horas após o exercício apenas no grupo M (P<0,05). O TAC mostrou aumento significativo no grupo M 2 e 24 horas após o exercício em comparação ao grupo P (P=0,014 e P=0,033, respectivamente).	
DEBBI, et al. 2011.26	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia do MSM em tratamento de pacientes com OA de joelho.	MSM	Houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento ao longo do tempo na função física do WOMAC e EVA para dor.	
BRANCACCIO, et al. 2020.27	Revisão	Como a atividade física controlada e uma dieta rica em antioxidantes pode representar uma "cura natural" para prevenir desequilíbrios causados pela livre radicais de oxigênio em doenças como insuficiência cardíaca e danos musculares	MSM	Estudo com 24 homens treinados mostrou que a administração de MSM 3,0 g/d apresentaram níveis significativamente reduzidos de IL-6 após uma sessão de treinamento intenso.	
NAKHOSTIN-ROOHIA, et al. 2010.28	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Avaliar os efeitos da suplementação com MSM em marcadores conhecidos de estresse oxidativo após sessões de exercício em homens jovens saudáveis e não treinados.	MSM	A suplementação oral diária crônica de MSM tende a aliviar os efeitos sobre marcadores conhecidos de estresse oxidativo após sessões agudas de exercício em jovens saudáveis.	Não foi relatado efeito adverso
NAKHOSTIN-ROOHIA, et al. 2013.29	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Determinar se a suplementação em dose única com MSM atenua o estresse oxidativo pós-exercício em homens jovens saudáveis e não treinados.	MSM	A suplementação oral de dose única com MSM reduz o estresse oxidativo induzido pelo exercício em homens jovens saudáveis e não treinados.	
WITHEE, et al. 2017.30	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Investigar os efeitos do MSM na atenuação dos danos associados com esforço físico	MSM	A suplementação de MSM pode atenuar a dor muscular e articular induzida pelo exercício.	



LUBIS, et al. 2017.31	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Comparar os resultados clínico de sulfato de glucosamina + condroitina (GC), sulfato de glucosamina + condroitina + metilsulfonilmetano (GCM), e placebo em pacientes com osteoartrite de joelho (OA) Kellgren-Lawrence grau I-II.	MSM	Combinação GC e MSM mostrou benefício clínico para pacientes com OA de joelho.	
BRIEN, et al. 2009.33	Meta-análise	Uso de Dimetilsulfóxido e MSM no tratamento de osteoartrite de joelho.	MSM	Dois estudos mostraram redução estatisticamente significativa (mas não clinicamente relevante) da dor.As evidências atuais sugerem que o DMSO e o MSM não são clinicamente eficazes na redução da dor no tratamento de OA.	Efeitos adversos associados à administração tópica de DMSO foram relatados.
PAGONIS, et al. 2014.33	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Delinear o efeito do MSM nas articulações osteoartíticas e na mobilidade.	MSM	O grupo MSM apresentou diminuições significativas em todas as subescalas do WOMAC (P <0,05) com melhor desempenho das atividades da vida diária no SF-36 avaliação (P < 0,05).	Não apresentou nenhum efeito adverso
MERWE, et al. 2016.34	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Influência do MSM na liberação de citocinas associadas à inflamação antes e após exercícios extenuantes	MSM (OptiMSM)	O grupo MSM resultou em diminuição da indução de IL-1β. Após o exercício, houve uma resposta reduzida ao LPS no placebo, mas o MSM resultou numa libertação robusta de IL-6 e TNF-α. Diminuição nos níveis de repouso de citocinas pró-inflamatórias, enquanto um aumento agudo pós-exercício na IL-10 foi observado com MSM.	
USHA, et al. 2004.35	Estudo Duplo-cego, randomizado, Controlado por placebo	Comparar a eficácia e segurança da glucosamina oral, MSM, sua combinação e placebo na osteoartrite do joelho.	MSM	Glucosamina, MSM e sua combinação melhoraram significativamente os sinais e sintomas de dor.	O principal evento adverso foi diarreia, ocorrendo em >5% dos pacientes, sendo mais comum no grupo Glu.
Toghuchi, et al. 2023.36	Estudo duplo-cego, placebo controlado	MSM 2g x placebo em dor leve de joelho durante 12 semanas.	MSM	desfecho primário significativo e melhora de condição sistêmica de saúde.	

DISCUSSÃO

Diversos estudos demonstraram benefícios do uso de nutracêuticos nos problemas musculoesqueléticos, principalmente na osteoartrite. Nos três nutracêuticos avaliados nesse estudo foram incluídos 25 artigos com uso de MSM, colágeno não hidrolisado tipo II e ácido hialurônico por via oral.

No ensaio clínico controlado, randomizado, multicêntrico e duplo cego WEI *et al*, foi avaliado a eficácia e segurança do colágeno tipo II em pacientes com artrite reumatóide. Quatrocentos e cinquenta e quatro pacientes (94,43%) completaram o acompanhamento de 24 semanas. Em ambos os grupos houve diminuição da dor, rigidez matinal, diminuição de articulações sensíveis, diminuição de articulações inchadas e nos questionários de avaliação de saúde (HAQ) e as avaliações feitas. Todas as diferenças foram estatisticamente significativas.¹¹

No estudo observacional retrospectivo de SARPELINI *et al*, foi avaliado a eficácia do colágeno tipo II em combinação com a condroitina e glucosamina nos biomarcadores de degradação da cartilagem uCTX-I e II na progressão da OA. Após um ano e seis

meses de estudo, os valores médios de uCTX-I e uCTX-II foram significativamente menores no grupo associação.¹² Na revisão sistemática com metanálise de LIU *et al*, foram incluídos 69 estudos elegíveis para avaliação de 20 tipos diferentes de nutracêuticos. O colágeno hidrolisado teve benefício na redução da dor 0-3 meses e o colágeno não hidrolisado tipo II e o MSM apresentaram melhorias significativas na dor a médio prazo de 3-6 meses.¹³

CROWLEY *et al* realizaram um ensaio clínico com colágeno não hidrolisado tipo II versus glucosamina e condroitina (G+C) com duração de 12 semanas. O uso do colágeno não hidrolisado tipo II apresentou melhora significativa nos índices de WOMAC (dor, função e rigidez) 33% versus 14% do grupo glucosamina e condroitina. Quando realizado a avaliação funcional para determinar o efeito de diferentes tratamentos na dor durante as atividades diárias pelo índice de Lequesne, o colágeno não hidrolisado apresentou uma redução na pontuação em 20% em comparação com 6% no grupo tratado com G+C ao final do tratamento dos 90 dias.¹⁵

WANG *et al* realizaram uma revisão dos nutracêuticos para osteoartrite e o MSM apresentou em um estudo com dose de



1.25g 3 x ao dia durante 12 semanas, diminuição do WOMAC para função física e diminuição do VAS para dor. No outro estudo com dose de MSM 6g diariamente durante 26 semanas o resultado foi significativo para WOMAC dor, função e rigidez e melhora no SF-36 para qualidade de vida.¹⁴

KALMAN *et al* realizaram um estudo piloto randomizado duplo-cego com 80 mg/dia de ácido hialurônico por via oral versus placebo. A suplementação diária com AH parece ser eficaz na diminuição da dor e função física em indivíduos com OA de joelho.¹⁷

Em uma revisão de estudos randomizados por MAKIRO *et al* foram incluídos 13 estudos. Os resultados foram promissores ao uso do AH por via oral. Interessante aos resultados apresentados é a diferença no protocolo de dosagem que diferiu bastante entre os estudos avaliados.¹⁸

DEBBIE *et al*, em um estudo randomizado duplo-cego e BRANCACCIO *et al*, em um estudo de revisão, avaliaram o benefício do MSM na osteoartrite e na sua função antioxidante principalmente após exercício de alta intensidade. Os resultados respectivamente demonstraram melhora do WOMAC e EVA para dor e função física e níveis reduzidos de IL-6 após exercício intenso.^{26,27}

A maioria dos estudos apresentados não foram relatados efeitos colaterais significativos ao uso de nutracêuticos no tratamento dos diversos distúrbios musculoesqueléticos.

A seguir relatamos os mecanismos de ação e posologia dos nutracêuticos em revisão neste artigo.

Ácido Hialurônico Oral

O ácido hialurônico (AH) é um componente natural importante do líquido sinovial que contribui para a viscosidade e elasticidade dos fluidos articulares. Trata-se de um polissacarídeo de alto peso molecular composto por dissacarídeos poliméricos repetidos de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina.³⁷ A viscosidade do líquido sinovial serve como lubrificante para movimentos articulares, resultando em um coeficiente de atrito próximo de zero na cartilagem articular.³⁸

Sabemos que pacientes com osteoartrite (OA) apresentam redução na concentração de AH no líquido sinovial,³⁹ e sua suplementação intra-articular ou por via oral pode reduzir a dor por meio da lubrificação e aumento das propriedades viscoelásticas deste líquido.²¹ No tratamento oral com AH, o corpo absorve o polímero de alto peso molecular como um polímero decomposto de 2 a 6 unidades de polissacarídeos.⁴⁰ Revisões sistemáticas, envolvendo estudos caso controle, duplo cego, randomizados com humanos, controlados por placebo, evidenciaram um efeito benéfico do uso de AH oral, com resultados estatisticamente significativos em relação à redução da dor no joelho, redução do derrame articular e da inflamação em pacientes com osteoartrite de joelhos.¹⁸ Um mecanismo proposto é que o AH ingerido se ligue ao receptor Toll-like 4, promovendo as expressões de interleucina-10 e sinalização de citocinas, o que leva ao efeito anti-inflamatório presente na fisiopatologia da osteoartrite.⁴¹ De acordo com Yatabe, o ácido hialurônico é eficaz na redução de ADAMTS-4 através de uma combinação de inibição das vias NF- κ B e ERK1/2. A ADAMTS-4 é uma enzima

proteolítica extracelular importante na degradação da cartilagem osteoartrítica em humanos.⁴² Em termos de segurança, foi demonstrado em um estudo de 12 meses com 30 pacientes em um regime de ingestão oral de AH que não há significância estatística de efeitos colaterais negativos observados.¹⁹

Um dos desafios para padronizar e interpretar os resultados dos estudos é a diversidade de apresentações de formulações com ácido hialurônico. As apresentações variam em relação à pureza, à fonte de produção do ácido hialurônico, ao peso molecular e a sua associação a outras substâncias.

Os estudos que utilizaram uma mistura contendo AH e outros componentes não puderam descartar a possibilidade de que esses outros componentes tivessem efeitos sobre a dor nos pacientes com osteoartrite de joelho, e não somente o AH. No entanto, estudos que utilizaram AH altamente puro (mais de 97%) também relataram um efeito benéfico.¹⁸

A quantidade de AH ingerida, também variou entre os diversos estudos, entre 48–240 mg/dia durante 2 semanas a 12 meses. Assim, mais pesquisas são necessárias para esclarecer a dose mínima eficaz e o período mínimo de ingestão de AH.¹⁸

Metilsulfonilmetano

O metilsulfonilmetano (MSM) é um composto organosulfurado de ocorrência natural utilizado pela medicina complementar e alternativa (CAM) sob uma variedade de nomes, incluindo dimetilsulfona, metilsulfona, enxofre orgânico ou dimetilsulfóxido cristalino.⁴³

É um composto natural que demonstra efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios tanto in vivo quanto in vitro nos macrófagos. O MSM atenua a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (ERO), diminui a expressão proteica de pró-IL-1 β , TNF- α e a expressão transcrita de IL-6.⁴⁴

Com propriedades de reparar o tecido conjuntivo e pelos efeitos anti-inflamatórios, antiateroscleróticos e quimiopreventivos, pode inibir a síntese de prostaciclina (PGI₂), influenciando o metabolismo do ácido araquidônico estimulando a capacidade das vias metabólicas na eliminação de radicais livres.³³

Foi relatado que o MSM atua favorecendo o ciclo antioxidante da glutathiona, agindo assim diretamente na queda de produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A suplementação com MSM resultou na redução de biomarcadores pró-inflamatórios e do estresse oxidativo. Outros estudos, sugerem que o MSM pode influenciar favoravelmente a recuperação do exercício de alta intensidade, já que tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo podem estar envolvidos na etiologia da dor muscular após o dano muscular induzido pelo exercício de alta intensidade.⁴⁵ Ensaio controlado por placebo versus MSM em pacientes com OA de joelho obtiveram melhora na dor e função física e nos questionários de qualidade de vida.²⁴

Colágeno não Hidrolisado Tipo 2

A cartilagem articular é composta de condrócitos alocados em lacunas e na matriz extracelular, formando o tecido de cartilagem hialina. A matriz condral contém água, colágeno, proteoglicanos, proteínas não colágenas e lipídeos.¹²

O colágeno é o componente mais abundante da cartilagem



articular e dentre os vários tipos de colágeno identificados, o tipo II é o principal componente da cartilagem, enquanto os tendões são compostos principalmente de colágeno tipo I. Dependendo do grau de hidrólise e do peso molecular, os derivados de colágeno são classificados em colágeno não hidrolisado, gelatina e hidrolisado.⁴⁶

O colágeno não hidrolisado tipo II, é um nutracêutico natural com propriedades funcionais, derivado principalmente da cartilagem do esterno de frango. Trata-se de um nutracêutico em pó, glicosilado e resistente ao armazenamento.⁴⁷ Quando administrado por via oral, este interage com as placas de Peyer do tecido linfóide no intestino, resultando na interrupção do ataque das células T regulatórias por um processo de dessensibilização sobre a proteína estrutural do colágeno tipo II da cartilagem, fenômeno conhecido como tolerância oral.¹⁰ Estudos in vivo de artrite demonstraram que a ingestão de pequenas quantidades de colágeno tipo II não hidrolisado reduz significativamente os níveis de citocinas inflamatórias circulantes, o que pode potencialmente reduzir tanto a incidência, quanto a severidade da OA.⁴⁸

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, Lugo *et al.* avaliaram a eficácia e tolerabilidade na modulação da OA de joelho com a suplementação do colágeno não hidrolisado do tipo II comparando com um grupo placebo e com outro grupo com associação da glucosamina e condroitina. Os resultados demonstraram que os indivíduos que consumiram o colágeno não hidrolisado do tipo II apresentaram melhora significativa em relação a função do joelho em indivíduos com OA, com menos efeitos colaterais e persistindo por um período de 6 meses, quando comparado ao grupo placebo e com o grupo com associação G+C.⁶

CONCLUSÃO

Os nutracêuticos orais são recursos terapêuticos importantes para reduzir a morbidade da osteoartrite. Eles podem auxiliar na gestão da OA, oferecendo uma abordagem complementar para aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Considerando o perfil típico dos pacientes de OA com múltiplas comorbidades, o perfil de segurança dos nutracêuticos os torna uma opção muito atraente.

No entanto, a decisão de utilizá-los deve ser individualizada, possivelmente associada a outras medidas terapêuticas e guiada por especialistas. A pesquisa contínua nessa área é crucial para expandir nosso entendimento e melhorar ainda mais as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes com osteoartrite.

REFERÊNCIA

- Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbeta B, Gualtieri F, Azzolina D, Vaghi P, Rovati LC. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2018;320(24):2564-2579.
- Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1966-1971
- Oppedisano F, Bulotta RM, Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Ilari S, Serra M, *et al.* The Role of Nutraceuticals in Osteoarthritis Prevention and Treatment: Focus on n-3 PUFAs. *Hindawi. Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2021, Article ID 4878562
- Fletcher A, Lassere M, March L, Hill C, Carroll G, Barrett C, Buchbinder R. Oral Complementary Medicine Use Among People with Inflammatory Arthritis: An Australian Rheumatology Association Database Analysis. *Hindawi. International Journal of Rheumatology* Volume 2020
- Colletti A, Cicero AFG. Nutraceutical Approach to Chronic Osteoarthritis: From Molecular Research to Clinical Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22,12920.
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Journal*. 2016; 15:14
- Wu Yong, Goh EL, Wang D, Ma S. Novel treatments for osteoarthritis: an update. *Rheumatology: Research and Reviews*. 2018;10 135-140
- D'Adamo S, Cetrullo S, Panichi V, Mariani E, Flamigni F, Borzì RM. Nutraceutical Activity in Osteoarthritis Biology: A Focus on the Nutrigenomic Role. *Cells* 2020, 9, 1232.
- O.A. Gromova, I. Yu. Torshin, A. M. Lila. Molecular Mechanisms of Action of Undenatured Type II Collagen: Experimental and Clinical Evidence. *Gromova (2022)*
- Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O. Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Eurasian J Med*. 2016; 48:95-101
- Wei W, Azhang LL, Xu JH, Xiao F, Bao CD, Ni LQ, LiXF, *et al.* A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, [s. l.], v. 11, ed. 6, 2009.
- Scarpellini M, Lurati A, Vignati G, Marrazza MG, Telesse F, Re K, Bellistri A. *et al.* Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the "Magenta osteoarthritis study". *J Orthopaed Traumatol*, [s. l.], v. 9, p. 81-87, 2008
- Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, [s. l.], v. 52, p. 167-175, 2018.
- Wang A, Leong DJ, Cardoso L, Sun HB. Nutraceuticals and osteoarthritis pain. *Pharmacology & Therapeutics*, [s. l.], v. 187, p. 167-179, 2018.
- Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, *et al.* Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *International Journal of Medical Sciences*, [s. l.], v. 6, ed. 6, p. 312-321, 2009.
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, Molina JPL, Pakdaman MN,



- Shamie AN, Udani JK. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, [s. l.], v. 10, n. 48, 2013.
17. Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, Schwartz H, Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint®) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutrition Journal*, [s. l.], v. 7, n. 3, 2008.
 18. Mariko OE, Tashiro T, Yoshida H, Nishiyama H, Masuda Y, Maruyama K, Koikeda T, *et al.* Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutrition Journal*, [s. l.], v. 15, n. 11, 2016
 19. Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *The Scientific World Journal* 2012. 2012:167928
 20. Sánchez J, Bonet ML, Keijer J, Schothorst EMV, Möller I, Chetrit C, *et al.* Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement: effects of oral intake of rooster combs extract rich in hyaluronic acid. *Genes Nutr*, [s. l.], v. 9, ed. 9, 15 jul. 2014.
 21. Ricci M, Micheloni GM, Berti M, Perusi F, Sambugaro E, Vecchini E, Magnan B. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskelet Surg*, [s. l.], v. 101, p. 45-49, 28 set. 2016
 22. Martinez-Puig D, Möller I, Chetrit. Efficacy of oral administration of yoghurt supplemented with a preparation containing hyaluronic acid (Mobilee™) in adults with mild joint discomfort: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study. *Mediterr J Nutr Metab*, [s. l.], v. 6, p. 63-68, 14 out. 2012.
 23. Nelson FR, Zvirbulis RA, Zonca B, Li KW, Turner SM, Pasierb M, *et al.* The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. *Rheumatol Int*, [s. l.], v. 35, p. 43-52, 5 jun. 2015
 24. Fuggle NR, Cooper C, Oreffo ROC, Price AJ, Kaux JF, MAheu E, Cutolo M, *et al.* Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clinical and Experimental Research*, [s. l.], v. 32, p. 547-560, 13 mar. 2020.
 25. Barmaki S, Bohlooli S, Khoshkharesh F, Nakhostin-Roohi B. Effect of methylsulfonylmethane supplementation on exercise - Induced muscle damage and total antioxidant capacity. *J Sports Med Phys Fitness*, [s. l.], v. 52, p. 170-4, 2012.
 26. Debbi EM, Agar G, Fichman G, Ziv YB, Kardosh R, Halperin N, Elbaz A, Beer Y, Debi R. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, [s. l.], v. 11, 2011
 27. Brancaccio M, Mennitti C, Cesaro A, Fimiani F, Moscarella E, Caiazza M, Gragnano F, Ranieri A, *et al.* Dietary Thiols: A Potential Supporting Strategy against Oxidative Stress in Heart Failure and Muscular Damage during Sports Activity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, [s. l.], v. 17, 2020.
 28. Nakhostin-Roohia B, Barmaki S, Khoshkharesh F, Bohlooli S. Effect of chronic supplementation with methylsulfonylmethane on oxidative stress following acute exercise in untrained healthy men. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, [s. l.], v. 63, p. 1290-1294, 2011.
 29. Nakhostin-Roohia B, Niknam Z, Vaezi N, Mohammadi S, Bohlooli S. Effect of Single Dose Administration of Methylsulfonylmethane on Oxidative Stress Following Acute Exhaustive Exercise. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, [s. l.], v. 12, ed. 4, p. 845-853, 2013
 30. Withee ED, Tippens KM, Dehen R, Tibbitts D, Hanes D, Zwickey H. Effects of Methylsulfonylmethane (MSM) on exercise-induced oxidative stress, muscle damage, and pain following a half- marathon: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, [s. l.], v. 14, ed. 24, 2017.
 31. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, Marsetyo AF, Setyohadi B. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Andri M.T. Lubis1*, [s. l.], 2017.
 32. Brien S, Prescott P, Lewith G. Meta-Analysis of the Related Nutritional Supplements Dimethyl Sulfoxide and Methylsulfonylmethane in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, [s. l.], 2009.
 33. Pagonis TA, Givissis PA, Kritis AC, Christodoulou AC. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *Int Journal of Orthopaedics*, [s. l.], v. 1, ed. 1, p. 19-24, 2014
 34. Merwe MVD, Bloomer RJ. The Influence of Methylsulfonylmethane on Inflammation-Associated Cytokine Release before and following Strenuous Exercise. *Journal of Sports Medicine*, [s. l.], 2016
 35. Usha PR, Naidu MUR. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clin Drug Invest*, [s. l.], v. 24, ed. 6, p. 353-363, 2004.
 36. Toguchi A, Noguchi N, Kanno T, Yamada A. Methylsulfonylmethane Improves Knee Quality of Life in Participants with Mild Knee Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2023, 15, 2995.
 37. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242:27-33. doi: 0.1046/j.1365-2796.1997.00170



38. Seror J, Merkher Y, Kampf N, Collinson L, Day AJ, Maroudas A, *et al.* Articular cartilage proteoglycans as boundary lubricants: structure and frictional interaction of surface-attached hyaluronan and hyaluronan–aggrecan complexes. *Biomacromolecules*. 2011;12:3432–43
39. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33:946–50.
40. Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int* 12:278–289. 2004
41. Asari A., Kanemitsu T., Kurihara H. Oral Administration of High Molecular Weight Hyaluronan (900 kDa) Controls Immune System via Toll-like Receptor 4 in the Intestinal Epithelium. *J. Biol. Chem.* 2010;285:24751–24758. doi: 10.1074/jbc.M110.104950.
42. Yatabe, T.; Mochizuki, S.; Takizawa, M.; Chijiwa, M.; Okada, A.; Kimura, T.; Fujita, Y.; Matsumoto, H.; Toyama, Y.; Okada, Y. Hyaluronan inhibits expression of adamts4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann. Rheum. Dis.* 2009, 68, 1051–1058
43. Butawan M, Rodney L. Benjamin, Richard J. Bloomer. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients*. 2017 Mar; 9(3): 290.
44. Miller LE. Methylsulfonylmethane decreases inflammatory response to tumor necrosis factor- in cardiac cells. *Am J Cardiovasc Dis* 2018;8(3):31-38
45. Kalman DS, Feldman S, Scheinberg AR, Krieger DR and Bloomer RJ. Influence of methylsulfonylmethane on markers of exercise recovery and performance in healthy men: a pilot study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2012.
46. Prabhoo R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: A review. *Int. J.Res. Orthop.* 2018, 4, 684–689
47. Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthr Cartil.* 2017, 25, 2080–2090.
48. Nagler-Anderson C, Bober LA, Robinson ME, *et al.* Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83:7443-7446.

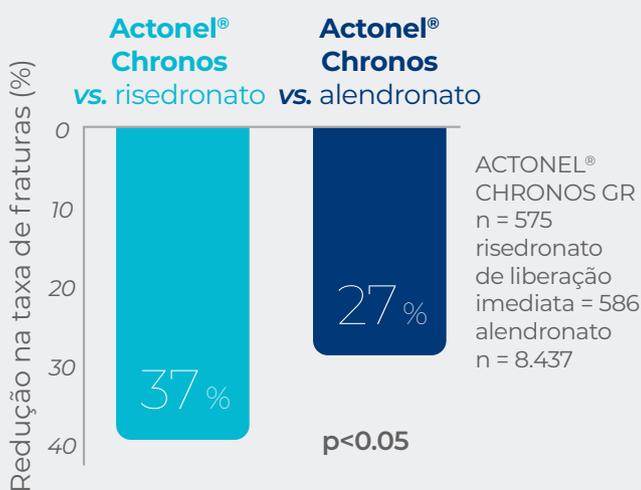
Actonel[®] Chronos risedronato sódico

Apresenta eficácia superior em relação aos bisfosfonatos de liberação imediata¹

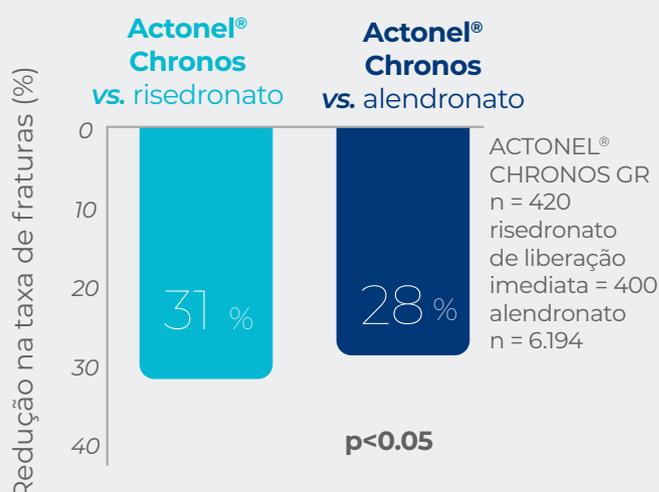
Actonel[®] Chronos vs. risedronato e alendronato, ambos de liberação imediata:¹

Actonel[®] Chronos gastrorresistente teve eficácia superior na redução de fraturas em relação ao risedronato e alendronato de liberação imediata:¹

➔ Fratura em qualquer lugar do corpo EM MULHERES COM 65 ANOS OU MAIS¹



➔ Fratura em qualquer lugar do corpo EM MULHERES COM 70 ANOS OU MAIS¹



POSOLOGIA⁵

1

comprimido por semana, sempre no mesmo horário



Eficácia superior na redução de risco de fraturas vs. outros bisfosfonatos de liberação imediata¹⁻⁴



Primeira e única formulação do risedronato gastrorresistente de liberação retardada^{5,6}



Actonel[®] Chronos risedronato sódico



Referências: 1. Eisman JA, Cortet B, Boolell M, et al. Fracture risk in women with osteoporosis initiated on gastro-resistant risedronate versus immediate release risedronate or alendronate: a claims data analysis in the USA. *Osteoporos Int.* 2023 May;34(5):977-991. 2. Thomasius F, Palacios S, Alam A, et al. Fracture rates and economic outcomes in patients with osteoporosis prescribed risedronate gastro-resistant versus other oral bisphosphonates: a claims data analysis. *Osteoporos Int.* 2022 Jan;33(1):217-228. 14. 3. Hilgsmann M, Reginster JY. Cost-effectiveness of gastro-resistant risedronate tablets for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in France. *Osteoporos Int.* 2019 Mar;30(3):649-658. 4. McClung MR, Balse A, Burgio DE, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):301-10. 5. Bula do produto Actonel[®] Chronos. 6. Bulário eletrônico ANVISA - <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.

ACTONEL[®] CHRONOS (risedronato sódico 35 mg). USO ORAL. USO ADULTO. **Indicação:** prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais; tratamento da osteoporose em homens; tratamento da osteoporose causada pelo uso de corticoides e preservação da densidade mineral óssea de pacientes em tratamento prolongado com corticoide. **Contraindicações:** ACTONEL[®] CHRONOS não deve utilizado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula; hipocalcemia; pacientes que não podem ficar em pé ou sentados durante pelo menos 30 minutos; pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina <30mL/min); durante a gravidez e lactação. **Advertências e Precauções:** Suplementos de cálcio, antiácidos, suplementos contendo magnésio e ferro podem interferir com a absorção do ACTONEL[®] CHRONOS, de modo que não devem ser ingeridos juntos. Hipocalcemia deve ser corrigida antes de começar o tratamento com ACTONEL[®] CHRONOS. Disfunção do metabolismo ósseo e mineral deve ser efetivamente tratada antes de iniciar o tratamento com o medicamento. Os pacientes devem receber suplemento de cálcio e vitamina D se a ingestão através da dieta não for adequada. Assim como outros bisfosfonatos, o ACTONEL[®] CHRONOS pode causar irritação na mucosa do trato gastrointestinal superior. O médico deve ficar atento se o paciente apresentar quaisquer sinais ou sintomas de uma possível reação esofágica, especialmente naqueles com histórico de doenças no trato gastrointestinal superior ou que estejam usando medicamentos contendo ácido acetilsalicílico ou outros antiinflamatórios não esteroidais (AINES). Durante o tratamento, pacientes devem, se possível, evitar procedimentos dentários invasivos para evitar o risco de osteonecrose de mandíbula e um exame dentário com foco preventivo apropriado deve ser considerado antes do início do tratamento. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes recebendo bisfosfonatos que se apresentam com sintomas de ouvido, incluindo infecções de ouvido crônicas. Durante o tratamento com bisfosfonatos, os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer dor na coxa, quadril ou na virilha e qualquer paciente que apresente tais sintomas deve ser avaliado para uma fratura de fêmur incompleta. **Interações Medicamentosas:** A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes (ex. cálcio, magnésio, ferro e alumínio) irá interferir na absorção do risedronato sódico. Esses medicamentos devem ser ingeridos em horários diferentes. Risedronato não é metabolizado sistemicamente, não induz nem inibe as enzimas microsossomais hepáticas metabolizadoras (citocromo P450) e tem baixa ligação proteica. Os resultados de estudos in-vitro indicam que o agente quelante (EDTA) no revestimento de ACTONEL[®] CHRONOS não resulta em mudanças na absorção de medicações concomitantes, incluindo aquelas com baixo índice terapêutico ou antivirais. Suplementos de cálcio, antiácidos, suplementos contendo magnésio e ferro podem interferir com a absorção do ACTONEL[®] CHRONOS, de modo que não devem ser ingeridos juntos. Os alimentos não interferem na absorção de ACTONEL[®] CHRONOS devido ao revestimento entérico do comprimido. **Posologia e Modo de Usar:** ACTONEL[®] CHRONOS deve ser tomado imediatamente após o café da manhã. Para facilitar a sua chegada ao estômago e reduzir o risco de irritação no esôfago, o comprimido deve ser ingerido inteiro, com água e enquanto o paciente está sentado ou em pé. O comprimido não deve ser mastigado, cortado ou amassado devido à potencial irritação orofaríngea e devido ao revestimento que é uma importante parte da formulação. Pacientes devem evitar deitar por 30 minutos depois de ingerir o comprimido. A dose recomendada é de 35mg uma vez por semana, ingerida sempre no mesmo dia de cada semana. **Reações Adversas:** A maioria dos eventos adversos relatados nestes ensaios foram leves ou moderados em gravidade e não levaram à descontinuação do estudo. Comum (>1/100; <1/10): cefaléia, constipação, dispepsia, náusea, dor abdominal, diarreia, dor nas costas, dor musculoesquelética, artralgia, mialgia e reações de fase aguda (febre e/ou sintomas semelhantes a gripe). Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema VigilMed, disponível no portal da ANVISA. **Registro MS:** 1.7465.0009; VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. V 3.0

CONTRAINDICAÇÕES: ACTONEL CHRONOS[®] não deve utilizado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula; hipocalcemia; pacientes que não podem ficar em pé ou sentados durante pelo menos 30 minutos; pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina <30mL/min); durante a gravidez e lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes (ex. cálcio, magnésio, ferro e alumínio) irá interferir na absorção do risedronato sódico. Esses medicamentos devem ser ingeridos em horários diferentes.

