

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

TALÍBIO DE ARRUDA LEDA
THIAGO RODRIGO ROCHA SENA DOS SANTOS

**PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NO BRASIL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Belém
2022

**TALÍBIO DE ARRUDA LEDA
THIAGO RODRIGO ROCHA SENA DOS SANTOS**

**PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NO BRASIL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientadora: Dra. Mônica Ribeiro Maués
Cavallero

Belém
2022

**TALÍBIO DE ARRUDA LEDA
THIAGO RODRIGO ROCHA SENA DOS SANTOS**

**PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA NO BRASIL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará

Banca examinadora:

Dra. Mônica Ribeiro Maués Cavallero/HUJBB-UFPA

Dr. Éder Moreira do Nascimento/HUJBB-UFPA

Dra. Marília de Fátima Silva Pinheiro/HUJBB-UFPA

Aprovado em: ___ / ___ / ___

Conceito: _____

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um problema respiratório caracterizado pela obstrução crônica e progressiva do fluxo aéreo. Essa limitação é causada pela associação de doença de pequenos brônquios (bronquite crônica obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema). A DPOC frequentemente possui doenças crônicas concomitantes, como a osteoporose. Esta é uma doença crônica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, levando à fragilidade e fraturas. A etiologia da osteoporose é complexa e pode ser consequência da doença inflamatória pulmonar crônica, da terapia usada na doença e de alterações naturais devido ao envelhecimento. Este estudo objetiva realizar um levantamento teórico na literatura científica disponível referente à prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC no Brasil. Foi realizada uma revisão da literatura de forma integrativa, nas bases de dados Pubmed e SciELO, no período de janeiro a março de 2022, utilizando artigos em inglês e português, de modo que os artigos selecionados foram aqueles que evidenciaram a prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC no Brasil. Após o levantamento de dados, realizou-se uma avaliação da prevalência encontrada e comparou-se com a literatura mundial. A busca inicial contou com 505 estudos, sendo que 08 se encaixaram nos critérios estabelecidos para esta revisão. A prevalência global de osteoporose encontrada em pacientes com DPOC foi de 41,6%, dado semelhante ao encontrado em revisões sistemáticas realizadas previamente. Essa prevalência foi substancialmente superior à encontrada em grupos controles, compostos por indivíduos saudáveis. A osteoporose na DPOC merece grande interesse e preocupação da comunidade científica, uma vez que a perda da massa óssea aumenta o risco de fraturas, contribuindo com a perda de funcionalidade do indivíduo e também com a piora da capacidade funcional pulmonar do paciente com DPOC. Concluiu-se, portanto, que a presença de DPOC pode elevar o risco de o indivíduo evoluir com osteoporose, uma comorbidade frequentemente negligenciada nesses casos. Assim, uma maior conscientização é altamente necessária para diagnosticar a osteoporose em um estágio inicial, e os profissionais devem estar cientes do risco dessa patologia nessa população de pacientes.

Palavras-chave: Osteoporose; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Prevalência.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a respiratory problem characterized by chronic and progressive airflow obstruction. This limitation is caused by the association of small airway disease (chronic obstructive bronchitis) and parenchymal destruction (emphysema). COPD often has concomitant chronic diseases, such as osteoporosis. This is a chronic disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to fragility and fractures. The etiology of osteoporosis is complex and may be a consequence of chronic inflammatory lung disease, the therapy used in the disease, and natural changes due to aging. This study aims to carry out a theoretical survey of the available scientific literature regarding the prevalence of osteoporosis in patients with COPD in Brazil. An integrative literature review was carried out in the Pubmed and SciELO databases, from January to March of 2022, using articles in English and Portuguese, so that the selected articles were those that showed the prevalence of osteoporosis in patients with COPD in Brazil. After data collection, an assessment of the prevalence found was carried out and compared with the world literature. The initial search included 505 studies, 08 of which met the criteria established for this review. The global prevalence of osteoporosis found in patients with COPD was 41.6%, similar to that found in previous systematic reviews. This prevalence was substantially higher than that found in control groups, composed of healthy individuals. Osteoporosis in COPD deserves great interest and concern from the scientific community, since the loss of bone mass increases the risk of fractures, contributing to the individual's loss of functionality and also to the worsening of the pulmonary functional capacity of the patient with COPD. It was concluded, therefore, that the presence of COPD can increase the risk of the individual developing osteoporosis, a comorbidity that is often neglected in these cases. Thus, greater awareness is highly needed to diagnose osteoporosis at an early stage, and practitioners should be aware of the risk of this pathology in this patient population.

Key-words: Osteoporosis; Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Prevalence.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1. OBJETIVO GERAL	8
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
2. REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	9
2.2. OSTEOPOROSE.....	11
2.3. DPOC E OSTEOPOROSE.....	11
2.4. ETIOFISIOPATOGENIA DA OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DPOC	12
2.5. PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DPOC	16
2.6. TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DPOC	16
3. MATERIAL E MÉTODO	19
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a terceira principal causa de morte no mundo, sendo que a DPOC levou a 3,2 milhões de mortes em 2017, um número que deve chegar a 4,4 milhões por ano até 2040 (RABE E WATZ, 2017; ROTH et al., 2018).

A DPOC é uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo. Essa limitação acontece devido a anormalidades alveolares e/ou nas vias aéreas, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos, influenciada por fatores do hospedeiro, incluindo anormalidade no desenvolvimento pulmonar (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2021).

Pacientes com DPOC frequentemente possuem doenças crônicas concomitantes, incluindo doenças cardiovasculares, disfunção do músculo esquelético, síndrome metabólica, depressão, ansiedade, câncer de pulmão e osteoporose. Essas comorbidades devem ser ativamente procuradas e tratadas adequadamente quando presentes, pois podem influenciar, independentemente, a mortalidade e as hospitalizações (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2021).

A osteoporose vem ganhando relevância como comorbidade associada à DPOC, pois aumenta o risco de fraturas e a morbimortalidade associada à doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como “uma doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, levando a uma maior fragilidade óssea e a um consequente aumento do risco de fraturas”. Fisiologicamente, o osso é continuamente formado por osteoblastos e absorvido nos locais onde os osteoclastos estão ativos. Normalmente, a não ser nos ossos em crescimento, há equilíbrio entre formação e reabsorção óssea; na osteoporose existe desproporção entre atividade osteoblástica e osteoclástica, com predomínio da última (GAZZOTTI, 2019; WHO, 1994; GALI, 2001).

A etiologia da osteoporose na DPOC é complexa e vários fatores podem contribuir para sua patogênese. Muitos desses fatores são consequências da doença inflamatória pulmonar crônica e dos danos pulmonares (atividade física reduzida devido à dispneia, massa muscular esquelética reduzida e alterações na composição corporal, inflamação sistêmica), da terapia usada durante a doença (tratamento com glicocorticoides) e de alterações naturais devido ao envelhecimento (hipogonadismo, massa muscular reduzida, inatividade física) (IONESCU e SCHOON, 2003).

Quando as fraturas ocorrem como uma complicação da osteoporose, a qualidade de vida desses pacientes, que já estão restritos por causa da doença pulmonar, é reduzida ainda mais. Portanto, a conscientização entre os profissionais de saúde e o diagnóstico precoce devem desencadear medidas preventivas e terapêuticas que possam evitar ou reduzir as consequências da osteoporose (IONESCU e SCHOON, 2003).

Já é consenso na literatura a alta prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC em relação à população geral. Uma revisão sistemática com base em 58 estudos realizada em 2018 por CHEN et. Al. (2019), mostra que a prevalência global de osteoporose foi de 38% em pacientes com DPOC. Esse estudo também mostrou que a presença de DPOC aumentou a probabilidade de ter osteoporose, o que mostra a importância de se investigar ativamente a presença dessa comorbidade em pacientes com DPOC. Porém, essa comorbidade ainda é constantemente negligenciada no seguimento de pacientes afetados por essa patologia pulmonar.

Assim, com o desenvolvimento dessa revisão de literatura, realizou-se uma avaliação da prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC no Brasil. Foram usados artigos realizados com a população brasileira que mostrem essa relação. Após o levantamento de dados, procedeu-se com a comparação dessa prevalência no Brasil com a prevalência global de osteoporose em pacientes com DPOC.

1.1. OBJETIVO GERAL

Realizar levantamento teórico na literatura científica disponível referente à prevalência de osteoporose em pacientes com diagnóstico de DPOC no Brasil.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC no Brasil;
- Identificar, na literatura, a população com DPOC mais vulnerável a apresentar osteopenia e/ou osteoporose;
- Comparar a prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC no Brasil com a literatura mundial.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é comum em todo o mundo e causa uma grande carga de cuidados de saúde. Com uma prevalência mundial de 10,1%, a DPOC afeta muitas pessoas em países de baixa, média e alta renda, e os anos de vida perdidos prematuramente aumentaram 13,2% entre 2007 e 2017 (MARTINEZ, 2016; RABE e WATZ, 2017; ROTH et al, 2018).

Embora a DPOC geralmente se manifeste em idade avançada como parte da multimorbidade, há várias evidências de que eventos no início da vida contribuem para a função pulmonar prejudicada em adultos, o que sugere que outros fatores de risco além dos já conhecidos (partículas e gases inalados do cigarro e combustível de biomassa) são importantes na etiologia da doença (MARTINEZ, 2016; RABE e WATZ, 2017; ROTH et al., 2018).

A Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2021) define a DPOC como uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a alterações alveolares e/ou nas vias aéreas, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos.

A limitação crônica do fluxo aéreo, que caracteriza a DPOC, é causada por uma mistura de doença das pequenas vias aéreas (por exemplo, bronquite crônica) e destruição do parênquima (enfisema), cujas contribuições relativas variam de pessoa para pessoa. A inflamação crônica causa alterações estruturais, estreitamento das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar. A perda de pequenas vias aéreas pode contribuir para a limitação do fluxo aéreo e disfunção mucociliar, uma característica da doença (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2021).

O objetivo da conduta médica na DPOC é melhorar o status funcional e a qualidade de vida do paciente, preservando a função pulmonar ideal, melhorando os sintomas e prevenindo a recorrência de exacerbações. Atualmente, nenhum tratamento, além do transplante de pulmão, demonstrou melhorar significativamente a função pulmonar ou diminuir a mortalidade; no entanto, a oxigenoterapia (quando apropriada) e a cessação do tabagismo podem reduzir a mortalidade. Uma vez estabelecido o diagnóstico de DPOC, é importante educar o paciente sobre a doença e incentivar sua participação ativa na terapia (MOSENIFAR, 2019).

Segundo MOSENIFAR (2019), os medicamentos orais e inalados são usados em pacientes com doença estável para reduzir a dispneia e melhorar a tolerância ao exercício. A maioria dos medicamentos utilizados é direcionada para as 4 causas potencialmente reversíveis de limitação do fluxo aéreo em um estado de doença que tem uma obstrução, em grande parte, fixa: contração do músculo liso brônquico, congestão e edema da mucosa brônquica, inflamação das vias aéreas e aumento das secreções das vias aéreas.

Várias medicações podem ser usadas no curso da DPOC, entre elas estão os broncodilatadores, beta 2 agonistas, antagonistas colinérgicos/muscarínicos, inibidores da fosfodiesterase, opioides endógenos, betabloqueadores e os corticosteroides. A inflamação desempenha um papel significativo na patogênese da DPOC. Corticosteroides sistêmicos e inalados tentam moderar essa inflamação e alterar positivamente o curso da doença (MOSENIFAR, 2019).

A utilização de esteroides sistêmicos é amplamente aceita e recomendada no tratamento das exacerbações da DPOC devido a sua eficácia. Segundo WOODS (2014), corticosteroides sistêmicos são eficazes no tratamento da exacerbação aguda da DPOC e considerados um padrão de atendimento para esses pacientes. Portanto, os corticosteroides sistêmicos devem ser administrados a todos os pacientes com exacerbações agudas graves o suficiente para procurar atendimento médico de emergência. A dose eficaz mais baixa e a menor duração da terapia devem ser consideradas.

As exacerbações da DPOC são eventos agudos que levam a uma mudança no tratamento e estão associados a um declínio acelerado da função pulmonar e do estado de saúde. O tratamento com glicocorticoides inalados reduz a taxa de exacerbação, especialmente quando os medicamentos são usados em combinação com um β -agonista de ação prolongada (LABA). Conseqüentemente, a terapia combinada com um glicocorticoide inalado e um LABA é recomendada em pacientes com DPOC grave ou histórico de exacerbações frequentes (BURGE, 2000; CALVERLEY, 2007; VESTBO, 2013; WEDZICHA, 2013; RABE, 2007).

Por outro lado, o uso de glicocorticoides orais em pessoas com DPOC crônica estável é amplamente desencorajado, dados seus efeitos adversos, que incluem hipertensão, intolerância à glicose, catarata, osteoporose e fraturas. Uma revisão da Cochrane não mostrou benefício na terapia com baixas doses e benefício de curta duração com doses mais altas (> 30 mg de prednisolona) (WALTERS, 2005).

Além das anormalidades pulmonares, a DPOC é agora reconhecida como uma doença que tem um impacto sobre outros órgãos, os chamados efeitos sistêmicos e de comorbidades da DPOC. Convencionalmente, comorbidade tem sido definida como uma doença coexistente com

a doença primária de interesse. Na DPOC, no entanto, a definição se torna mais complicada, pois certas doenças coexistentes podem ser uma consequência da DPOC subjacente dos pacientes quando ela poderia ser denominada como um efeito sistêmico (CHOUDHURY et al., 2014).

Ainda não está claro se essas associações são uma consequência de fatores de risco compartilhados, como tabagismo ou má atividade física, ou se a DPOC é um verdadeiro fator causal. No entanto, essas características extrapulmonares da DPOC aumentam o desafio e o ônus de avaliar e gerenciar a doença. Várias comorbidades são relatadas em pacientes com DPOC, incluindo a osteoporose, uma das mais frequentes, muitas vezes ignorada, e que uma das causas pode ser o uso de corticosteroides (CHOUDHURY et al., 2014).

2.2. OSTEOPOROSE

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como “uma doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, levando a uma maior fragilidade óssea e a um consequente aumento do risco de fraturas”. A resistência óssea depende das propriedades estruturais e materiais do osso, ambas influenciadas pela taxa de renovação óssea. Nem todos os determinantes da força óssea estão bem representados por uma medição da densidade mineral óssea (DMO), mas a DMO fornece uma estimativa muito útil do risco de fratura (WHO, 1994).

O diagnóstico da osteoporose é feito pela medida da DMO, que é realizada com precisão pela absorptometria de raio-x de dupla energia (DXA) e é usada para definir a osteoporose. O DXA mede a DMO dividindo o conteúdo mineral ósseo pela área óssea. O escore T é calculado subtraindo a DMO média de uma população de referência para adultos jovens da DMO do paciente e dividindo pelo Desvio Padrão (DP) da população de referência. Os escores Z são usados para comparar a DMO do paciente com uma população da mesma idade e sexo. De acordo com a OMS, um escore T > -1 é aceito como normal, escores T entre -1 e $-2,5$ são considerados osteopenia, enquanto escores T $< -2,5$ são definidos como osteoporose (KANIS, 1994; FELSEMBERG, 2005).

2.3. DPOC E OSTEOPOROSE

Pacientes com DPOC apresentam maior risco de osteoporose e fraturas devido a fatores de estilo de vida, efeitos sistêmicos da doença, efeitos colaterais do tratamento e comorbidades.

O tabagismo atual ou passado, a inatividade física e a perda de peso (conhecida como caquexia pulmonar) em pacientes com DPOC estão associados à diminuição da DMO e ao aumento do risco de fraturas. Além disso, a própria DPOC é um preditor independente da redução da DMO e do risco de fratura vertebral, e quanto mais grave for a doença, maior o risco de osteoporose e de fratura (GRAAT-VERBOOM et al., 2009; DAM et al, 2009; JØRGENSEN e SCHWARZ, 2008).

A osteoporose é uma doença silenciosa, a menos que seja complicada por fraturas. Pacientes com osteoporose têm um risco aumentado de fratura, particularmente fraturas por fragilidade. As fraturas por fragilidade são causadas por lesões que seriam insuficientes para fraturar um osso normal. As fraturas relacionadas à osteoporose estão localizadas principalmente no quadril, punho e coluna torácica e lombar. As fraturas causam morbidade significativa ao paciente, como dor intensa, incapacidades, diminuição da mobilidade, função respiratória prejudicada e, na pior das hipóteses, morte (JØRGENSEN, 2006; GOSCH, 2013).

Especialmente em pacientes com DPOC, é importante evitar fraturas vertebrais, pois elas podem resultar em uma capacidade vital forçada reduzida. Além disso, as fraturas de quadril em pacientes com DPOC representam um problema maior do que as fraturas de quadril em indivíduos saudáveis devido ao aumento do risco operatório em pacientes com DPOC (BAPOJE et al, 2007).

2.4. ETIOFISIOPATOGENIA DA OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DPOC

A patogênese da osteoporose em pacientes com DPOC é complexa e envolve diversos mecanismos. Um deles ocorre como resultado de mediadores inflamatórios (interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa) que induzem a expressão de RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa beta) e reabsorção óssea mediada pelo RANKL (LANGHAMMER, FORSMO e SYVERSEN, 2009; LEHOUCK et al., 2011).

O sistema OPG (osteoprotegerina), RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa beta) e RANKL, também conhecido como eixo OPG/RANK/RANKL, desempenha um papel crítico na patogênese da osteoporose. O RANKL expresso na superfície de osteoblastos, células do estroma ósseo e células T ativadas, desempenha um papel fundamental no processo de reabsorção óssea (BAUD'HUIN et al, 2013).

O RANKL liga-se especificamente ao receptor RANK, expresso em progenitores de osteoclastos/osteoclastos maduros. A interação RANKL-RANK resulta na ativação da osteoclastogênese promovendo a maturação dos progenitores osteoclastos em osteoclastos

maduros. Também inibe a apoptose dos osteoclastos. O RANKL está, portanto, ligado à reabsorção dos ossos.

A OPG é uma proteína anti-inflamatória derivada dos osteoblastos e das células do estroma ósseo, que possui como uma de suas funções a inibição da osteoclastogênese. A OPG atua como um receptor chamarriz solúvel específico para RANKL. A ligação de OPG com RANKL inibe a interação RANKL-RANK nas membranas celulares dos osteoclastos, inibindo assim a osteoclastogênese e a subsequente perda óssea. O comprometimento do equilíbrio fino entre RANKL e OPG é responsável pelo desenvolvimento da osteoporose – seja pelo aumento do RANKL ou pela diminuição do OPG (DOUGALL et al, 2007; ROODMAN, 2001; YASUDA et al, 1998).

BAI et al. (2011) estudaram o nível de citocinas inflamatórias e os níveis de proteína OPG/RANK/RANKL em 80 pacientes masculinos com DPOC estáveis. Comparados aos pacientes com DPOC com DMO normal, os pacientes com DMO baixa apresentaram níveis significativamente mais altos de RANKL e uma relação RANKL/OPG mais alta. Os níveis séricos de IL-6 e TNF- α também foram significativamente maiores nos pacientes com DPOC com baixa DMO. Citocinas como IL-6, TNF- α e IL-1 β são secretadas por células do estroma ósseo e monócitos e aumentam a produção de RANKL e OPG, mas seu efeito dominante é sobre o RANKL.

Já em um estudo realizado por EAGAN e col. (2010), observou-se níveis significativamente mais baixos de OPG em pacientes com DPOC em comparação com o controle. A característica da DPOC é o desenvolvimento de inflamação sistêmica com resultante aumento nos níveis séricos de citocinas inflamatórias, por exemplo, IL-6, TNF- α e IL-1 β . Essas citocinas alteram o equilíbrio do eixo OPG/RANK/RANKL em direção ao RANKL, o que resulta no desenvolvimento de osteoporose em pacientes com DPOC. Curiosamente, o RANKL elevado também pode regular positivamente a expressão de IL-6 e TNF- α , o que pode aumentar o ambiente inflamatório de pacientes com DPOC (GARCIA-RIO, 2010; SAPEY, 2009).

Outro sistema importante na fisiopatogênese da osteoporose é o da sinalização Wnt/ β -catenina, o qual possui um dos principais mecanismos no controle da osteoblastogênese. Isso é feito devido essa via estimular a diferenciação de células tronco mesenquimais pluripotentes em direção à linhagem osteoblástica e diminuindo a diferenciação dessas células tronco em relação à linhagem adipogênica (KRISHNAN, BRYAN e MACDOUGALD, 2006; RODDA e MCMAHON, 2006).

Em segundo lugar, a sinalização Wnt promove a sobrevivência dos osteoblastos inibindo sua apoptose. O sistema de sinalização Wnt/ β -catenina também inibe o processo de osteoclastogênese estimulando a produção e secreção de OPG. Portanto, a ativação da sinalização Wnt/ β -catenina promove a formação óssea, enquanto a inibição da sinalização Wnt promove a reabsorção óssea e contribui para a osteoporose (ALMEIDA et al, 2005; GLASS et al, 2005; PATEL e KARSENTY, 2002).

KNEIDINGER et al. (2011) analisaram os sinais Wnt/ β -catenina nos tecidos pulmonares obtidos de pacientes com DPOC submetidos a transplante de pulmão e relataram diminuição da atividade dos sinais Wnt/ β -catenina em pacientes com DPOC. A atividade prejudicada dos sinais Wnt/ β -catenina pode explicar a ocorrência de enfisema e osteoporose.

Entre os tratamentos disponíveis para a DPOC, apenas o tratamento com corticosteroides documentou efeitos adversos de significado clínico. Os glicocorticosteróides orais têm efeitos adversos diretos no osso e efeitos indiretos devido ao enfraquecimento e atrofia muscular. Estes efeitos são dependentes da dose, tanto em relação à dose diária, duração e dose cumulativa. Menos efeitos negativos são observados pelo uso esporádico em comparação ao uso contínuo, mas doses contínuas mais baixas têm menos efeitos prejudiciais no osso do que o curso frequente de altas doses. Os glicocorticoides orais sistêmicos podem causar uma perda óssea rápida nos primeiros meses de tratamento, seguida por uma perda mais lenta de 2% a 5% ao ano com uso crônico. No entanto, o uso é recomendado apenas por 7 a 10 dias com 30 a 40mg de prednisolona em exacerbações em pacientes com DPOC grave; tratamento prolongado com glicocorticoides não é recomendado na DPOC. Altas doses de corticosteroides inalados (ICS) parecem aumentar a perda óssea, mas a extensão desse efeito é discutida porque é difícil diferenciar entre o efeito da dose de ICS usada, outros fatores de risco, uso prévio ou concomitante de glicocorticoides e a gravidade da doença (LANGHAMMER, FORSMO e SYVERSEN, 2009; LEHOUCK et al., 2011; MANOLAGAS e WEINSTEIN, 1999; RABE et al, 2007).

Um estudo abordando índices estáticos e dinâmicos da estrutura óssea esponjosa e cortical em mulheres na pós-menopausa com DPOC que não receberam terapia crônica com glicocorticoides, revelou anormalidades microestruturais esqueléticas nos ossos esponjosos e corticais, fornecendo uma explicação para a alta prevalência de fraturas vertebrais nesta doença. É importante prevenir fraturas em pacientes com DPOC, considerando que as fraturas de quadril e vertebrais podem prejudicar a mobilidade, e as fraturas vertebrais reduzem ainda mais a função pulmonar, diminuindo a capacidade vital forçada (CVF). Fraturas de quadril também possuem um alto risco operatório e o risco de morte desses pacientes é maior (GRAAT-

VERBOOM et al., 2009; LANGHAMMER, FORSMO e SYVERSEN, 2009; DE LUISE et al., 2008).

Existem algumas características únicas de fraturas induzidas por glicocorticoides. Em primeiro lugar, essas fraturas ocorrem mesmo com DMO normal, diferentemente das fraturas que ocorrem em pacientes com osteoporose pós-menopausa. Em segundo lugar, com a terapia de longo prazo com glicocorticoides, o número de osteoclastos geralmente é mantido na faixa normal, enquanto o número de osteoblastos cai e a formação óssea é substancialmente reduzida (VAN STAA, 2003; WEINSTEIN, 2011).

A perda de resistência óssea ocorre antes mesmo da perda da DMO. A osteoporose induzida por glicocorticoides ocorre em duas fases; uma fase rápida de perda óssea via reabsorção óssea mediada por osteoclastos, seguida pela fase posterior de perda óssea causada pela diminuição da formação óssea. Os glicocorticoides exercem seus efeitos sobre osteoblastos e osteoclastos na osteoporose, mas o efeito mais importante é a inibição das funções dos osteoblastos. Glicocorticoides prejudicam o recrutamento e a atividade dos osteoblastos e promovem a apoptose de osteoblastos e osteócitos. Eles afetam tanto a formação óssea trabecular quanto cortical, mas o osso trabecular é inicialmente mais afetado do que o osso cortical (SEEMAN e DELMAS, 2006; MARICIC, 2011; GREGORIO et al, 2006; HENNEICKE et al, 2014; CANALIS et al, 2004).

Os glicocorticoides inibem a diferenciação e a função dos osteoblastos em doses farmacológicas pela inibição do sistema de sinalização Wnt/ β -catenina e da proteína morfogenética óssea 2 (BMP-2), necessários para a osteoblastogênese. A diminuição da osteoblastogênese desvia as células tronco mesenquimais para as linhagens de adipócitos. Em linhagens de células cultivadas, os esteroides aumentaram a expressão de Dickkopf-1 (Dkk-1) um antagonista do sistema de sinalização Wnt. O aumento do nível de Dkk-1 inibe o sinal Wnt nos osteoblastos, o que também pode explicar os mecanismos da osteoporose induzida por glicocorticoides (HENNEICKE et al, 2014; OHNAKA et al, 2004).

Além disso, existem alguns efeitos indiretos também. Os glicocorticoides reduzem a absorção intestinal de cálcio e aumentam a perda renal de cálcio. Glicocorticoides em altas doses podem causar hipogonadismo em homens e mulheres na pré-menopausa, suprimindo os níveis de testosterona e/ou estrogênio, o que pode resultar em maior perda óssea. A miopatia proximal induzida por esteroides resulta em fraqueza muscular e maior frequência de quedas e fraturas (SEIBEL, COOPER e ZHOU, 2013).

Além desses mecanismos envolvidos, pacientes com DPOC, assim como pacientes com outras doenças crônicas, geralmente apresentam estado nutricional deficiente em cálcio e

vitamina D, e este último é frequentemente acentuado devido à pouca exposição à luz solar (LANGHAMMER, FORSMO e SYVERSEN, 2009; LEHOUCK et al., 2011).

2.5. PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DPOC

A prevalência de osteoporose e osteopenia (baixa massa óssea) em pacientes com DPOC varia entre 9 e 69% e 27 e 67%, respectivamente, dependendo dos métodos de diagnóstico utilizados, da população estudada e da gravidade da doença respiratória subjacente. Em pacientes com DPOC, presume-se que a prevalência de osteoporose seja duas a cinco vezes maior do que a de indivíduos da mesma idade sem obstrução ao fluxo aéreo (GRAAT-VERBOOM et al., 2009).

Em uma revisão sistemática realizada por CHEN et al. (2019) com 58 estudos, a prevalência global de osteoporose em pacientes com DPOC foi de 38%. O autor concluiu que a presença de DPOC aumenta as chances de ter osteoporose em 2,83 vezes. Neste estudo, também foi avaliada a presença de fatores que podem influenciar no desenvolvimento de osteoporose nesses pacientes, como $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ e a presença de sarcopenia.

2.6. TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DPOC

Atualmente, existem poucos estudos sobre o tratamento ideal da osteoporose em pacientes com DPOC. Em primeiro lugar, os médicos, principalmente os pneumologistas, devem estar cientes de que a osteoporose associada à DPOC é extremamente subtratada. Além disso, devem saber que ainda não existem diretrizes oficiais para o manejo da osteoporose associada à DPOC.

Devido à falta de evidências específicas em pacientes com DPOC, é recomendado seguir basicamente as diretrizes de prática geral para o tratamento da osteoporose primária. No entanto, podem haver algumas considerações específicas na osteoporose associada à DPOC.

Modificações no estilo de vida, incluindo cessação do tabagismo, dieta saudável e exercícios, são benéficas para pacientes com DPOC. Em particular, o exercício físico demonstrou melhorar as condições gerais de pacientes com DPOC e aumentar significativamente a DMO em mulheres na pós-menopausa, embora não existam evidências específicas de que o exercício melhora a osteoporose associada à DPOC (THORIN et al, 2016; VESTERGAARD e MOSEKILDE, 2003; GERDHEM e OBRANT, 2002; REID et al, 2012; SPRUIT et al, 2013; HOWE et al, 2011).

Quanto às intervenções farmacológicas, recomenda-se inicialmente a ingestão de quantidades adequadas de vitamina D e cálcio, com ou sem tratamento com drogas anti-osteoporose. A ingestão diária recomendada é de 1.000 a 1.200 mg de cálcio e 800 a 1.000 unidades de vitamina D3. O tratamento de primeira linha para a osteoporose associada à DPOC inclui bifosfonatos (alendronato, risedronato e zoledronato), denosumab e teriparatida. Todos esses medicamentos demonstraram ser eficazes no tratamento da osteoporose não apenas em mulheres na pós-menopausa, mas também em homens (COSMAN et al, 2014; KANIS et al, 2019; WATTS et al, 2012).

Os bisfosfonatos orais são os fármacos mais usados com considerável segurança. No entanto, deve-se notar que os efeitos adversos comuns dos bisfosfonatos orais incluem problemas gastrointestinais. Tem sido demonstrado que a doença do refluxo gastroesofágico é frequentemente encontrada em pacientes com DPOC e está associada a exacerbações agudas. Nesses casos, outros bisfosfonatos como zoledronato e ibandronato podem ser administrados por via intravenosa. Alternativamente, denosumabe ou teriparatida podem ser administrados por via subcutânea (KIM et al, 2013; LEE et al 2015; INOUE, WATANABE e OKAZAKI, 2016).

Um estudo clínico randomizado investigou especificamente a eficácia do alendronato na osteoporose associada à DPOC. Cento e quarenta e cinco indivíduos com doenças das vias aéreas receberam placebo ou alendronato, ambos com suplementos de cálcio de 600 mg/d, por 12 meses. Um efeito significativo foi observado apenas na DMO da coluna lombar e apenas com análise por protocolo, mas não com análise de intenção de tratar (SMITH et al, 2004).

A teriparatida tem pouca evidência para a prevenção de fraturas de quadril, mas parece ser mais eficaz em fraturas vertebrais quando comparada aos bifosfonatos orais, particularmente em homens. Moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs), como raloxifeno e bazedoxifeno, também podem ser usados em mulheres na pós-menopausa que não apresentam alto risco de fraturas de quadril, uma vez que os SERMs demonstraram ser eficazes na prevenção de fraturas vertebrais, mas não de fraturas de quadril (CHEN et al, 2015; INOUE, WATANABE e OKAZAKI, 2016).

Além desses medicamentos, recentemente foi aprovado no Brasil o uso do romosozumabe para tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura. Romosozumabe é um novo anticorpo monoclonal que se liga e inibe a esclerostina, com um duplo efeito de aumentar a formação óssea e diminuir sua reabsorção. Sua eficácia foi vista com base, principalmente, em dois ensaios clínicos randomizados, que mostraram um

risco substancialmente menor de ocorrência de novas fraturas com o uso desse medicamento (COSMAN et al, 2016; SAAG et al, 2017).

3. MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho foi desenvolvido mediante de uma revisão sistemática de literatura, com a utilização das bases de dados eletrônicos National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). A investigação foi realizada nos meses de janeiro a março de 2022, utilizando artigos científicos nos idiomas inglês e português.

Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE/PubMed e SciELO, com os seguintes descritores na língua portuguesa: prevalência, osteoporose, doença pulmonar obstrutiva crônica. Na base de dados PubMed procedeu-se a busca por meio dos seguintes descritores na língua inglesa: *osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease, prevalence*. As palavras chaves e os delimitadores foram utilizados em várias combinações e com o uso de “e” ou “and”.

A seleção dos artigos teve como base os seguintes critérios: apresentar como objeto de estudo a prevalência de osteoporose em pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil e terem sido publicados a partir do ano 2000. Além disso, o diagnóstico da DPOC e da osteoporose deviam ser feitos com métodos validados na literatura (espirometria para DPOC e densidade mineral óssea para osteoporose).

Entre os critérios de exclusão destacam-se: artigos em outros idiomas que não os selecionados; trabalhos científicos divulgados em outras formatações; artigos configurados como revisões e materiais educativos; artigos em meta-análise; artigos com deficiência na descrição metodológica; artigos que não avaliaram a prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC; artigos de avaliação de prevalência que não foram realizados no Brasil; artigos que incluíram outras doenças além da DPOC; artigos publicados como resumo, revisão narrativa e relato de caso. Além disso, destaca-se ainda que atenção especial foi dada para que os artigos não fossem incluídos duas vezes, caso estivessem indexados nas bases de dados selecionadas.

A pesquisa teve uma sequência estabelecida: na primeira etapa, realizou-se um levantamento de artigos encontrados com os descritores propostos; na segunda, ocorreu uma leitura e seleção criteriosa dos artigos para a formação de um banco de dados sistematizado.

Os dados de todos os artigos incluídos foram coletados e armazenados em novo banco de dados, além das características sócio demográficas da população estudada: ano, tipo de estudo, formas de coletas de dados, autores, entre outras variáveis que se mostraram interessantes para a investigação. Dessa forma, os artigos foram discutidos de acordo com a literatura pertinente.

O processo para seleção dos artigos no estudo foi feito a partir da leitura dos títulos e dos resumos, por dois revisores independentes, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão. Em caso de discordância, o estudo era selecionado para avaliação do texto na íntegra, com avaliação completa do trabalho nessa etapa inicial.

4. RESULTADOS

A busca inicial contou com 505 artigos. Após excluir os artigos duplicados e resumos, 478 artigos foram selecionados. Desses, oito artigos foram elegíveis e incluídos nesse estudo por se encaixarem nos critérios de inclusão. Todos os artigos incluídos foram estudos de desenho transversal (tabela 1).

No total, 641 participantes com DPOC foram analisados nos oito estudos. A proporção de homens para mulheres foi de 58,3% do sexo masculino e 41,6% do sexo feminino (374 homens e 267 mulheres), sendo que apenas o estudo realizado por RUAS et al. (2012) incluiu somente homens em sua amostra. A média de idade dos participantes foi de 66,7 anos.

Grupo controle foi incluído em cinco estudos, totalizando 397 pacientes sem DPOC pareados por sexo e idade; o estudo de COSTA et al. (2018) contou com dois grupos controles, um com fumantes sem DPOC e outro de indivíduos saudáveis que nunca fumaram. A proporção de homens para mulheres nos grupos controles foi de 55,4% do sexo masculino e 44,5% do sexo feminino (216 homens e 181 mulheres), sendo que apenas o estudo realizado por RUAS et al. (2012) incluiu somente homens em sua amostra. Este estudo também não mostrou a quantidade de casos de osteoporose no grupo controle. A idade média dos participantes dos grupos controles foi de 65,5 anos.

A prevalência global de osteoporose em pacientes com DPOC foi de 41,6%, e nos grupos controles foi de 16,7%. No artigo de COSTA et al. (2018), a prevalência de osteoporose no grupo controle de fumantes sem DPOC foi de 19% e no grupo controle de indivíduos saudáveis que nunca fumaram foi de 14,8%.

Todos os estudos incluíram ainda a avaliação da prevalência de osteopenia nos grupos estudados, sendo a prevalência global de 40,4% no grupo de pacientes com DPOC, com uma variação entre 30,6% e 50,5%. Também foi avaliada a prevalência de osteopenia nos grupos controles, cuja a média foi de 39,7%, com uma variação entre 7,7% e 58%. No artigo de COSTA et al. (2018), a prevalência de osteopenia no grupo controle de fumantes sem DPOC foi de 49,2% e no grupo controle de indivíduos que nunca fumaram de 58%.

Os oito estudos também avaliaram a prevalência de fraturas nos pacientes, tanto reportadas quanto radiográficas. No grupo DPOC, foi verificada a prevalência de fraturas em 33,3% dos pacientes. Apenas quatro estudos também relataram a presença de fraturas em pacientes do grupo controle, com 15% de prevalência nesses pacientes.

Tabela 1 - Características dos participantes e prevalência de osteoporose e osteopenia em indivíduos com DPOC

Primeiro autor (ano)/cidade	Amostra (H/M)	Idade média	FEV₁ (% do predito)	Carga-tabágica (maços/ano)	IMC	Osteopenia	Osteoporose
Grauman (2018)/ São Paulo	DPOC: 99 (46/53) Grupo controle: 57 (21/36)	DPOC: 65,1 Grupo controle: 65,8	DPOC: 51,3%	DPOC: 61 Grupo controle: -	DPOC: 26,4 Grupo controle: 26,2	DPOC: 30,6% Grupo controle: 7,7%	DPOC: 40,4% Grupo controle: 13%
Silva (2011)/ Porto Alegre	95 (62/33)	67,3	41%	49	25,8	42%	42%
Gazzotti (2018)/ São Paulo	DPOC: 91 (55/36) Grupo controle: 82 (47/35)	DPOC: 66,2 Grupo controle: 64,2	DPOC: 55,1% Grupo controle: 100,8%	DPOC: 50,65 Grupo controle: 17,5	DPOC: 27,3 Grupo controle: 29,4	DPOC: 49,5% Grupo controle: 39%	DPOC: 29,7% Grupo controle: 18,3%
Gonçalves (2017)/ Rio de Janeiro	61 (45/16)	65,1	-	-	25,9	22,9%	36,1%
Costa (2018)/ Curitiba	DPOC: 121 (56/65) Grupo controle com fumantes: 63 (29/34) Grupo controle sem fumantes: 81 (47/34)	DPOC: 67,8 Grupo controle com fumantes: 65,5 Grupo controle sem fumantes: 66	-	DPOC: 58,9 Grupo controle com fumantes: 38 Grupo controle sem fumantes: -	DPOC: 26,4 Grupo controle com fumantes: 27,6 Grupo controle sem fumantes: 26,1	DPOC: 40,5% Grupo controle com fumantes: 49,2% Grupo controle sem fumantes: 58%	DPOC: 47,9% Grupo controle com fumantes: 19% Grupo controle sem fumantes: 14,8%
Franco (2009)/Curitiba	49 (21/28)	65,4	Em litros: 1,3	54,5	25,8	36,7%	51%
Ruas (2012)/ São Carlos	DPOC: 34 (34/0) Grupo controle: 33 (33/0)	DPOC: 69 Grupo controle: 68	DPOC: 61% Grupo controle: 85%	DPOC: 50,65 Grupo controle: 17,5	DPOC: 22 Grupo controle: 23	DPOC: 49,5% Grupo controle: 39%	83%
Adas-Okuma (2019)/ São Paulo	DPOC: 91 (55/36) Grupo controle: 82 (47/34)	DPOC: 66,2 Grupo controle: 64,1	-	-	DPOC: 27,35 Grupo controle: 29,4	DPOC: 50,5% Grupo controle: 38,3%	DPOC: 29,7% Grupo controle: 17,3%

5. DISCUSSÃO

Essa revisão de literatura sintetizou o resultado sobre a prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC de oito estudos transversais realizados no Brasil. A amostragem total de pacientes com DPOC foi de 641 participantes e 397 indivíduos nos grupos controles. A prevalência global de osteoporose em pacientes com DPOC foi de 41,6%, com uma variação entre 28,6% e 83% entre os estudos. Esses resultados estão de acordo com a revisão sistemática de 58 estudos feitos em todo o mundo realizado por CHEN et. al. (2018), o qual resultou em uma prevalência global de osteoporose em pacientes com DPOC de 38%. Isso ressalta que a presença de osteoporose em pacientes com DPOC não difere entre as várias regiões do mundo, apesar desse estudo contar apenas com artigos realizados no sudeste e sul do Brasil.

Esse estudo mostrou que pacientes com DPOC possuem um risco maior de ter osteoporose do que indivíduos saudáveis. Essa maior prevalência foi semelhante a encontrada no estudo de GRAAT-VERBOOM et al. (2009), o qual realizou uma revisão sistemática com a presença de osteoporose variando de 6 a 69% em pacientes com DPOC, com uma média de 35,1%. Esse estudo também pesquisou a prevalência de osteopenia nesses pacientes, com o resultado variando entre 27 e 67%, com uma média de 38,4%. Esses valores também foram semelhantes a este estudo realizado apenas com a literatura brasileira, cuja prevalência média de osteopenia foi de 40,4%.

A presença de fraturas também foi avaliada, com uma média de 33,3% dos indivíduos com DPOC. Fraturas vertebrais são especialmente preocupantes em pacientes com essa doença pulmonar porque podem diminuir ainda mais a capacidade vital forçada desses indivíduos. Em um estudo realizado por SCHLAICH et al. (1998), estimou-se que cada vértebra fraturada poderia levar à uma diminuição de 9% na capacidade vital forçada, o que possivelmente possa piorar ainda mais a já prejudicada capacidade funcional do paciente com DPOC.

No estudo de GRAUMAN et. al. (2018), fraturas vertebrais foram observadas em 24,4% dos homens e 22,0% das mulheres com DPOC. Além disso, osteoporose foi encontrada em 40,4% dos pacientes com DPOC contra apenas 13,0% dos controles saudáveis. A gravidade da doença foi significativamente associada com menor densidade mineral óssea e maior frequência de osteoporose. Isso evidencia que quanto maior a gravidade da DPOC, maior o risco de osteoporose e, por conseguinte, de fraturas, incapacitando o paciente e levando a perda da qualidade de vida e morte. Além disso, deficiência de vitamina D foi encontrada em quase metade dos pacientes com DPOC, o que pode corroborar com o desenvolvimento da baixa densidade mineral óssea. Essa deficiência também foi mostrada pelo estudo de ADAS-

OKUMA et. al. (2019) e de FRANCO et. al. (2009), que, da mesma forma, encontraram deficiência de vitamina D nesses pacientes.

SILVA et. al. (2007), em um estudo transversal que avaliou a prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC, identificou baixos níveis de massa óssea e, por conseguinte, alta frequência de osteopenia e osteoporose em pacientes ambulatoriais com DPOC. Além disso, uma associação forte entre diminuição da densidade mineral óssea e gravidade da doença pulmonar. Esse estudo também mostrou que pacientes com DPOC e osteoporose possuem mais fraturas vertebrais e de quadril do que aqueles com densidade mineral óssea normal.

No estudo de GAZZOTTI et. al (2018), cujo objetivo foi determinar a incidência de osteoporose e fraturas vertebrais em pacientes com DPOC, os resultados evidenciaram que pacientes com DPOC apresentam alta frequência de osteoporose, uma vez que a frequência no grupo DPOC foi de 29,7% e no grupo controle foi de 18,3%. Também foi mostrado que a prevalência de fraturas decorrentes de queda em pacientes com DPOC foi de 36,3%, enquanto no grupo controle de apenas 7,7%. Isso levanta a hipótese de que a DPOC predispõe a fraturas nessas condições, o que precisa ser confirmado com mais estudos.

Um das etiologias da osteoporose na DPOC é o tratamento desta última, uma vez que os glicocorticóides inalados estão associados a fraturas vertebrais em pacientes com DPOC, conforme aponta GONÇALVES et. al. (2017). Para o autor, a doença pulmonar obstrutiva crônica já é um fator de risco independente para osteoporose, glicocorticóides orais são deletérios ao osso, entretanto, o impacto dos glicocorticóides inalatórios ainda permanece obscuro. Ao contrário do que se esperava, nesse estudo, a prevalência de osteoporose foi maior nos indivíduos que não utilizavam corticoide inalatório (46,1%) do que naqueles que utilizavam esse medicamento (28,6%). No entanto, fraturas vertebrais foram identificados em 20% dos pacientes usando glicocorticóides inalatórios e em nenhum dos que não receberam.

Alguns autores, como ADAS-OKUMA et. al. (2019), discutem a DPOC como fator de risco independente para osteoporose e fraturas. Para ela, as fraturas são comuns em indivíduos com DPOC e ocorrem em valores de massa óssea mais elevados do que o esperado. Pacientes com DPOC têm um risco aumentado de osteoporose e fraturas, mas o rastreamento e as medidas profiláticas para prevenir ambos os distúrbios são frequentemente negligenciados nessa população. Em seu estudo, os pacientes do grupo com DPOC apresentaram 4,7 vezes mais risco de desenvolver fraturas comparado ao grupo controle, sendo esse valor elevado para 5,4 vezes em pacientes com GOLD III e IV.

No trabalho de ADAS-OKUMA et. al. (2019), 91 pacientes com DPOC e 81 controles foram avaliados com densidade mineral óssea, radiografias, PTH sérico, 25-hidroxivitamina D

e a ocorrência de fraturas prévias pela história clínica. Seus resultados adicionam evidências robustas a um aumento nas chances de osteoporose e fraturas na DPOC. Uma importante observação feita nesse trabalho foi que, no grupo controle, o aumento do risco de fratura ocorreu quando o T-score chegava em -2,7, enquanto no grupo de pacientes com DPOC, esse aumento foi verificado com o T-score menor que -0,7. Esses dados sugerem que a interpretação da densidade mineral óssea em pacientes com DPOC deve ser feita de forma cautelosa. Além disso, o resultado da DMO talvez seja incapaz de definir totalmente os determinantes da resistência óssea na DPOC, sendo necessários outros parâmetros para considerar o risco de fratura nesses pacientes.

Para FRANCO et. al. (2009), a grande maioria dos pacientes com DPOC possuem hipovitaminose D, que está correlacionada com a gravidade da doença. Logo, a triagem para baixa densidade mineral óssea e suplementação de vitamina D deve ser garantida para os pacientes com DPOC. Nesse estudo, também foi verificado que a osteoporose pode possuir uma íntima relação com a severidade da doença, já que pacientes que apresentaram a maior prevalência de osteoporose foram aqueles com GOLD III e IV.

Já no trabalho de COSTA et. al. (2018), ele avaliou a densidade mineral óssea e fraturas vertebrais e sua relação com disfunção pulmonar em pacientes com doença pulmonar. Ao avaliar a densidade mineral óssea e fraturas vertebrais em pacientes com DPOC em comparação com dois grupos controle e correlacionar esses parâmetros com índices de gravidade da DPOC, observou-se que a densidade mineral óssea alterada foi observada em 88,4% dos pacientes, enquanto alterações na DMO do grupo controle formado por fumantes sem DPOC foi de 68,3% e no grupo controles com indivíduos que nunca fumaram de 72,8%. Os valores de massa óssea foram menores nos pacientes com DPOC do que nos grupos controle, além de uma associação com uma gravidade pior e um prognóstico obscuro. Esse estudo também avaliou a prevalência de fraturas vertebrais morfométricas, cujo resultado foi a presença de fraturas vertebrais em 57,8%, 23,8% e 14,8%, nos pacientes com DPOC, grupo controle com fumantes sem DPOC e grupo controle com indivíduos que nunca fumaram, respectivamente. Essa alta prevalência no grupo com DPOC mostra a importância de se investigar essas fraturas, as quais muitas vezes são assintomáticas (COSTA et. al., 2018).

Isso evidenciou que a gravidade da osteoporose e o mau prognóstico desta patologia tem forte associação com o fato do paciente ter ou não DPOC. RUAS et al. (2012), concluiu que os indivíduos com DPOC moderada e grave apresentaram, além do comprometimento pulmonar, diminuição da densidade mineral óssea e fraturas vertebrais osteoporóticas, o que

indica a necessidade de se adotar medidas que levem em conta a prevenção da osteoporose nesses pacientes e o diagnóstico precoce desta.

Dessa forma, considerando-se a integralidade das necessidades do indivíduo, estas devem ser avaliadas e atendidas ao se estabelecer programas de intervenção fisioterapêutica, evitando assim, futuras complicações, como agravamento ou surgimento de novas fraturas, e promovendo melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida (RUAS et. al., 2012).

Essa revisão de literatura foi a primeira a avaliar a prevalência de osteoporose em pacientes com DPOC no Brasil. No entanto, este estudo possui algumas limitações devido a falta de pesquisas realizadas sobre a associação dessas patologias na população brasileira e a presença de estudos com falhas de metodologia. Além disso, os poucos estudos realizados foram feitos apenas no sul e sudeste do país, o que pode prejudicar a generalização desses resultados para o resto do país.

6. CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo evidenciaram que os indivíduos com DPOC, em especial aqueles com doença moderada ou grave apresentam, além do comprometimento pulmonar, diminuição da massa óssea e, por conseguinte, altos índices de fraturas e incapacidades funcionais. Isso indica a necessidade de mais estudos estabelecendo essa associação, além de se adotar medidas que promovam diagnóstico e tratamento precoce, além da adoção de profilaxias quando necessário.

Dessa forma, considerando-se que os estudos demonstraram uma elevada prevalência de osteoporose e fraturas nos pacientes com DPOC, a densitometria parece despontar como um exame indispensável no cuidado do paciente com essa doença inflamatória pulmonar, objetivando a estratificação do risco de fraturas e a abordagem terapêutica.

Embora ainda faltem estudos científicos sobre esse binômio, osteoporose e DPOC, alguns trabalhos sugerem que mesmo em indivíduos com doença pulmonar leve e sem uso de corticoide devem ter a densidade mineral óssea verificada. Portanto, o cuidado com o paciente com doenças crônicas como osteoporose e DPOC deve ter como eixo norteador a classificação da gravidade de ambas as patologias, estabelecimento de programas de intervenção terapêutica, evitando assim, futuras complicações, como agravamento ou surgimento de novas fraturas, e promovendo melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Ainda faltam evidências científicas da efetividade do tratamento da osteoporose em pacientes com DPOC, no entanto, é indicado o tratamento dessa patologia da mesma forma que é feito na prática geral.

REFERÊNCIAS

- ADAS-OKUMA, M.G. et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. **Osteoporos Int.** 2020 Apr;31(4):687-697. doi: 10.1007/s00198-019-05235-9. Epub 2019 Dec 6.
- ALMEIDA, Maria, et al. “Wnt Proteins Prevent Apoptosis of Both Uncommitted Osteoblast Progenitors and Differentiated Osteoblasts by β -Catenin-Dependent and -Independent Signaling Cascades Involving Src/ERK and Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT”. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n 50, p. 41342–51, dez/2005.
- BAI, Peng, et al. “Disturbance of the OPG/RANK/RANKL Pathway and Systemic Inflammation in COPD Patients with Emphysema and Osteoporosis”. **Respiratory Research**, vol. 12, no 1, p. 157, dez/2011.
- BAPOJE, S. R et al. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. **Chest.** v. 132, n. 5, p. 1637-45. Nov 2007.
- BAUD’HUIN, Marc, et al. “Osteoprotegerin: Multiple Partners for Multiple Functions”. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 24, n. 5, p. 401–09, out 2013.
- BURGE, P. S. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the isolate trial: the ISOLDE trial. **Bmj**, [s.l.], v. 320, n. 7245, p. 1297-1303, 13 maio 2000.
- CALVERLEY P. M. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med.** v. 356, n. 8, p. 775-89. 22 Fev 2007.
- CANALIS, Ernesto, et al. “Perspectives on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis”. **Bone**, vol. 34, no 4, p. 593–98, abr/2004.
- CHEN, Ling-Xiao, et al. “Comparison of Bone Mineral Density in Lumbar Spine and Fracture Rate among Eight Drugs in Treatments of Osteoporosis in Men: A Network Meta-Analysis”. **PLoS One**, vol. 10, no 5, p. e0128032, 2015.
- CHEN, Yi-Wen, et al. “Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD”. **Chest**, vol. 156, no 6, p. 1092–110, dez/2019.
- CHOU DHURY, Gourab; RABINOVICH, Roberto; MACNEE, William. Comorbidities and Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Clinics In Chest Medicine**, [s.l.], v. 35, n. 1, p. 101-130, mar. 2014.
- COSMAN, F., et al. “Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis”. **Osteoporosis International**, vol. 25, no 10, p. 2359–81, out/2014.
- COSMAN, Felicia, et al. “Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis”. **New England Journal of Medicine**, vol. 375, no 16, p. 1532–43, out/2016.
- COSTA, T. M. R. L. et al. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Osteoporos Int. 2018 Nov;29(11):2537-2543. doi: 10.1007/s00198-018-4643-1. Epub 2018 Jul 25.

DAM, T.-t et al. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 21, n. 8, p. 1341-1349, 9 out. 2009.

DE LUISE, C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: a population-based cohort study. **Eur J Epidemiol.** v. 23, n. 2, p. 115-22, 2008.

DOUGALL, William C. RANKL Signaling in Bone Physiology and Cancer. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 1, n 4, p. 317–22. dez de 2007.

EAGAN, T. M. L., et al. “Systemic Inflammatory Markers in COPD: Results from the Bergen COPD Cohort Study”. **European Respiratory Journal**, vol. 35, no 3, p. 540–48, mar/2010.

FELSENBERG, Dieter; BOONEN, Steven. The Bone Quality Framework: Determinants of Bone Strength and Their Interrelationships, and Implications for Osteoporosis Management. **Clinical Therapeutics**, Berlim, v. 27, n. 1, p. 1-11, jan./2005.

FRANCO, C. B. et. al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. **Osteoporos Int.** 2009 Nov;20(11):1881-7. doi: 10.1007/s00198-009-0890-5. Epub 2009 Mar 20.

GALI, Julio Cesar. Osteoporose. **Acta Ortop. Bras.**, Sorocaba, v. 2, n. 9, p. 3-12, abr. 2001.

GARCÍA-RIO, F. et. al.; EPI-SCAN Steering Committee. “Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Study”. **Respiratory Research**, v. 11, n 1, dez/2010.

GAZZOTTI, M. R. et. al. Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. **Arch Bronconeumol (Engl Ed)**. 2019 May;55(5):252-257. doi: 10.1016/j.arbres.2018.10.010. Epub 2018 Dec 9.

GERDHEM, P.; OBRANT, K. J. “Effects of Cigarette-Smoking on Bone Mass as Assessed by Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Ultrasound”. **Osteoporosis International**, vol. 13, no 12, p. 932–36, dez/2002.

GLASS, Donald A., et al. “Canonical Wnt Signaling in Differentiated Osteoblasts Controls Osteoclast Differentiation”. **Developmental Cell**, vol. 8, no 5, p. 751–64, mai/2005.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. **GLOBAL STRATEGY FOR DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: 2022 REPORT**. Disponível em: <<https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>>. Acesso em: 1 mai. 2022.

GONÇALVES, P. A. et. al. Inhaled glucocorticoids are associated with vertebral fractures in COPD patients. **J Bone Miner Metab.** 2018 Jul;36(4):454-461. doi: 10.1007/s00774-017-0854-3. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28766137.

GOSCH, M. et al. Surgeons save bones: an algorithm for orthopedic surgeons managing secondary fracture prevention. **Archives Of Orthopaedic And Trauma Surgery**, [s.l.], v. 133, n. 8, p. 1101-1108, 17 maio 2013.

GRAAT-VERBOOM, L. et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review: a systematic review. **European Respiratory Journal**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 209-218, 30 jun. 2009.

GRAUMAM, R. Q. et. al. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity. **Osteoporos Int**. 2018 Jun;29(6):1457-1468. doi: 10.1007/s00198-018-4483-z. Epub 2018 Mar 21.

GREGÓRIO, Luiz Henrique de, et al. “Glucocorticoid-Induced Osteoporosis”. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 50, p. 793–801, ago/2006.

HENNEICKE, Holger, et al. “Glucocorticoids and Bone: Local Effects and Systemic Implications”. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, vol. 25, no 4, p. 197–211, abr/2014.

HOWE, Tracey E., et al. “Exercise for Preventing and Treating Osteoporosis in Postmenopausal Women”. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, no 7, julho de 2011,

INOUE, Daisuke; WATANABE, Reiko; OKAZAKI, Ryo. “COPD and Osteoporosis: Links, Risks, and Treatment Challenges”. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 637, mar/2016.

IONESCU, A. A.; SCHOON, E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J**, Wales, v. 22, n. 46, p. 64-75, jun./2003.

JØRGENSEN, N. R. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A cross sectional study. **Respiratory Medicine**, Copenhagen, v. 101, n. 1, p. 177-185, mai/2006.

JØRGENSEN, Niklas Rye; SCHWARZ, Peter. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Current Opinion In Pulmonary Medicine**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 122-127, mar. 2008.

KANIS, J. A.. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a who report: Synopsis of a WHO report. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 4, n. 6, p. 368-381, nov. 1994.

KANIS, J. A., et al. “European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women”. **Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, vol. 30, no 1, p. 3–44, jan/2019.

KIM, Jinhee, et al. “Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study”. **BMC Pulmonary Medicine**, vol. 13, no 1, p. 51, ago/2013.

KNEIDINGER, Nikolaus, et al. “Activation of the WNT/ β -Catenin Pathway Attenuates Experimental Emphysema”. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, vol. 183, no 6, p. 723–33, mar/2011.

KRISHNAN, V; BRYANT, HU; MACDOUGALD, OA “Regulation of Bone Mass by Wnt Signaling”. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 116, no 5, p. 1202–09, mai/2006.

LANGHAMMER, Arnulf; FORSMO, Siri; SYVERSEN, Unni. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone?. : any evidence of adverse effect on bone?. **International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [s.l.], p. 365, set. 2009.

LEE, Annemarie; GOLDSTEIN, Roger. “Gastroesophageal Reflux Disease in COPD: Links and Risks”. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 1935, set/2015.

LEHOUCK et al. COPD, Bone Metabolism, and Osteoporosis. **Chest**, [s.l.], v. 139, n. 3, p. 648-657, mar. 2011

MANOLAGAS, Stavros C.; WEINSTEIN, Robert S. New Developments in the Pathogenesis and Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 14, n. 7, p. 1061-1066, 1 jul. 1999.

MARICIC, Michael. “Update on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis”. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, vol. 37, no 3, p. 415–31, ago/2011.

MARTINEZ, Fernando D.. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **The New England Journal of Medicine**, Tucson, v. 375, n. 9, p. 871-878, set./2016.

MOSENFAR, Zab. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treatment & Management. **Medscape**, 2019. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/297664-treatment>> Acesso em: 12 abr. 2020.

OHNAKA, Keizo, et al. “Glucocorticoid Enhances the Expression of Dickkopf-1 in Human Osteoblasts: Novel Mechanism of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis”. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, vol. 318, no 1, p. 259–64, mai/2004.

PATEL, Millan S.; KARSENTY, Gerard. “Regulation of Bone Formation and Vision by LRP5”. **The New England Journal of Medicine**, vol. 346, no 20, p. 1572–74, mai/2002.

RABE K. F. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 176, n. 6, p. 532-55. 15 set 2007.

RABE, Klaus F; WATZ, Henrik. Chronic obstructive pulmonary disease. **The Lancet: Seminar**, [s.l.]grosshansdorf, Germany, v. 389, n. 10082, p. 1931-1940, 13 maio 2017.

REID, Darlene, et al. “Exercise Prescription for Hospitalized People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Comorbidities: A Synthesis of Systematic Reviews”. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 297, mai/2012.

RODDA, Stephen J.; MCMAHON, Andrew P. “Distinct Roles for Hedgehog and Canonical Wnt Signaling in Specification, Differentiation and Maintenance of Osteoblast Progenitors”. **Development**, vol. 133, no 16, p. 3231–44, ago/2006.

ROODMAN, G. David. Biology of Osteoclast Activation in Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n 15, p. 3562–71, ago de 2001.

ROTH, Gregory A.; ABATE, Degu; ABATE, Kalkidan Hassen et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, [s.l.], v. 392, n. 10159, p. 1736-1788, nov. 2018

RUAS, G. et. al. Avaliação da prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. **Fisioter. Mov.**, Curitiba, v. 25, n. 2, p. 369-377, abr./jun. 2012.

SAAG, Kenneth G., et al. “Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis”. **New England Journal of Medicine**, vol. 377, no 15, p. 1417–27, out/2017.

SAPEY, Elizabeth, et al. “Imbalances Between Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor Agonists and Antagonists in Stable COPD”. **Journal of Clinical Immunology**, v. 29, n 4, p. 508–16, jul/2009.

SCHLAICH, C.; MINNE, H. W.; BRUCKNER, T.; WAGNER, G.; GEBEST, H. J.; GRUNZE, M.; ZIEGLER, R.; LEIDIG-BRUCKNER, G.. Reduced Pulmonary Function in Patients with Spinal Osteoporotic Fractures. **Osteoporosis International**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 261-267, 1 maio 1998

SEEMA, Ego; DELMAS, Pierre D. “Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility”. **New England Journal of Medicine**, vol. 354, no 21, p. 2250–61, mai/2006.

SEIBEL, Markus J.; COOPER, Mark S.; ZHOU, Hong. “Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Mechanisms, Management, and Future Perspectives”. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, vol. 1, no 1, p. 59–70, set/2013.

SILVA, D. R. et. al. Osteoporosis Prevalence and Associated Factors in Patients With COPD: A Cross-Sectional Study. **Respir Care**. 2011 Jul;56(7):961-8. doi: 10.4187/respcare.01056. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21352667.

SMITH, B. J., et al. “Randomized Controlled Trial of Alendronate in Airways Disease and Low Bone Mineral Density”. **Chronic Respiratory Disease**, vol. 1, no 3, p. 131–37, 2004,

SPRUIT, Martijn A., et al. “An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation”. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, vol. 188, no 8, p. e13–64, out/2013.

THORIN, M. H., et al. “Smoking, Smoking Cessation, and Fracture Risk in Elderly Women Followed for 10 Years”. **Osteoporosis International**, vol. 27, no 1, p. 249–55, jan/2016.

VAN STAA, T. P., et al. “Bone Density Threshold and Other Predictors of Vertebral Fracture in Patients Receiving Oral Glucocorticoid Therapy”. **Arthritis & Rheumatism**, vol. 48, no 11, p. 3224–29, nov/2003.

VESTERGAARD, P.; MOSEKILDE, L. “Fracture Risk Associated with Smoking: A Meta-Analysis”. **Journal of Internal Medicine**, vol. 254, no 6, p. 572–83, dez/2003.

WALTERS, Julia Ae; WALTERS, E. Haydn; WOOD-BAKER, Richard. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], 20 jul. 2005.

WHO. Study Group of Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group**. Geneva, 1994.

VESTBO J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 187, n. 4, p. 347-65. 15 fev 2013.

WATTS, Nelson B., et al. “Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline”. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol. 97, no 6, p. 1802–22, jun/2012.

WEDZICHA, Jadwiga A. O refluxo gastroesofágico está associado a exacerbações da DPOC? **J. bras. pneumol.** São Paulo, v. 39, n. 3, p. 257-258, June 2013.

WEINSTEIN, Robert S. “Glucocorticoid-Induced Bone Disease”. **New England Journal of Medicine**, vol. 365, no 1, p. 62–70, jul/2011.

WOODS, J. A. et al. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **International Journal of COPD**, Wingate, v. 3, n. 9, p. 421-430, mai./2014.

YASUDA, Hisataka, et al. “Identity of Osteoclastogenesis Inhibitory Factor (OCIF) and Osteoprotegerin (OPG): A Mechanism by Which OPG/OCIF Inhibits Osteoclastogenesis in Vitro 1”. **Endocrinology**, v. 139, n 3, p. 1329–37, mar/1998.