

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

ANTONIO CARLOS ANDRADE ALVARENGA FILHO

**MASSA ÓSSEA E RISCO DE FRATURAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

RIO DE JANEIRO
2013

ANTONIO CARLOS ANDRADE ALVARENGA FILHO

**MASSA ÓSSEA E RISCO DE FRATURAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga

RIO DE JANEIRO
2013

Alvarenga Filho, Antonio Carlos Andrade.
A473 Massa óssea e risco de fraturas na esclerose múltipla: uma revisão
narrativa / Antonio Carlos Andrade Alvarenga Filho, 2013.
106 f. ; 30 cm

Orientadora: Regina Maria Papais Alvarenga.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

1. Esclerose múltipla. 2. Massa óssea. 3. Osteoporose. I. Alvarenga,
Regina Maria Papais. II. Universidade Federal do Estado do Rio de
Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de
Pós-Graduação em Neurologia. III. Título.

CDD – 616.834

ANTONIO CARLOS ANDRADE ALVARENGA FILHO

**MASSA ÓSSEA E RISCO DE FRATURAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profa. Dra. Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profa. Dra. Ruth Clapauch
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que desde cedo me ensinaram a importância do estudo e sempre me incentivaram a seguir neste caminho.

Ao meu irmão, a quem pretendo sempre servir como fonte de exemplo e admiração.

À Aline, que esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis, sempre me ajudando e estimulando.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Regina Maria Papais Alvarenga, minha orientadora, agradeço seu acolhimento, incentivo, ensinamentos e dedicação durante todo o curso; à amizade e confiança que deposita em todos que têm o privilégio de sua orientação. Agradeço pela convivência com uma profissional extremamente humana, ética e competente, que se dedica plenamente ao que faz.

À Profa. Ruth Clapauch pela colaboração, incentivo e ensinamentos.

À Profa. Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos pela colaboração, sugestões e conselhos.

Ao Luiz Eduardo (HUGG) e à Érica (HFL) por toda paciência, atenção e eficiência ofertadas durante esta jornada.

Aos professores, amigos e companheiros de curso, pelos bons momentos, aprendizados e angústias compartilhadas.

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é a doença inflamatória desmielinizante mais comum do sistema nervoso central e uma importante condição neurológica incapacitante. Estudos têm evidenciado que pacientes com EM apresentam diversos fatores que contribuem para redução de massa óssea e aumento do risco de quedas e fraturas. **Objetivos:** realizar uma revisão não sistemática extensa da literatura sobre a massa óssea em pacientes com esclerose múltipla e fatores clínicos e demográficos relacionados, além de propor uma rotina de avaliação da massa óssea nestes pacientes. **Metodologia:** revisão bibliográfica realizada nos bancos de dados pubmed/medline de 1990 até janeiro de 2013, utilizando os seguintes termos de busca principais: “multiple sclerosis”, “bone mass”, “bone mineral density”, “bone health”, “osteoporosis”, “osteopenia”, “vitamin D”, “fracture”. **Resultados:** A análise dos estudos mostra que, em geral, a prevalência de baixa massa óssea, osteopenia e osteoporose estão aumentadas em pacientes com EM, assim como o risco de fraturas; que o EDSS é o principal fator de correlação negativa com a massa óssea; que o uso de glicocorticóides em pulsoterapia não se relacionou significativamente com a densidade óssea, assim como os níveis de vitamina D; e que a atividade inflamatória da doença, déficit cognitivo, depressão, uso de anticonvulsivantes e antidepressivos podem contribuir para a diminuição de massa óssea nestes pacientes, necessitando de mais estudos. Baseado nestes fatores foi elaborado um algoritmo de avaliação de massa óssea e prevenção de fraturas destes pacientes. **Conclusão:** São muitos os fatores que podem interferir negativamente na densidade e qualidade óssea em pacientes com esclerose múltipla, aumentando o risco de fratura. Novos estudos prospectivos poderão elucidar qual a real contribuição de cada fator.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Massa óssea. Osteoporose.

ABSTRACT

Introduction: multiple sclerosis is the most common demyelinating inflammatory disease of the central nervous system and it represents an important disabling condition. There is evidence that patients with multiple sclerosis have many factors leading to low bone mass and raising the fall and fracture risks. Objectives: to review the literature about bone mass in multiple sclerosis and the relationship with clinical and demographic factors. Methods: review at the pubmed/medline articles that were published or accessed in the online version since 1990 until january 2013. The main search terms were: "multiple sclerosis", "bone mass", "bone mineral density", "bone health", "osteoporosis", "osteopenia", "vitamin D", "fracture". Results: several studies have demonstrated the high rate of low bone mass, osteopenia, osteoporosis and fractures in patients with multiple sclerosis versus health controls. EDSS is the main risk factor associated to low bone mass. Intravenous glucocorticoid pulse and vitamin D levels did not significantly correlate with bone density. Factors like inflammatory disease process, cognitive impairment, depression, use of antidepressant and anticonvulsant drugs can impair bone mass and quality although it needs more evidence. Based on these factors, we suggest a diagnostic and preventive algorithm of osteoporosis and fracture risk in patients with multiple sclerosis. Conclusion: there are many causes of low bone mass and fractures in these patients. Future prospective studies will reveal the real influence of each one.

Key-words: Multiple sclerosis. Bone mass. Osteoporosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Critérios diagnósticos de Mc Donald (2010) para Esclerose Múltipla - adaptado de Polman e colaboradores (2011)	21
Quadro 2	Condições que causam lesões da substância branca na RNM - adaptado de Rejdak, Jackson e Giovannoni (2010)	22
Quadro 3	Resumo das principais terapias sintomáticas na esclerose múltipla - adaptada de Rejdak, Jackson e Giovannoni (2010)	24
Quadro 4	Fatores de risco para osteoporose - adaptado de NOF	28
Quadro 5	Definição de osteoporose e osteopenia pela OMS	30
Quadro 6	FRAX (<i>WHO Fracture Risk Assessment Tool</i>)	33
Quadro 7	Fatores de risco para fratura na EM	71
Figura 1	Algoritmo proposto para redução do risco de fratura em pacientes com esclerose múltipla	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estimativa da ingestão de cálcio alimentar diária - adaptado de NOF ..	35
Tabela 2	Fatores envolvidos no risco de fratura na esclerose múltipla e pontuação para o cálculo do risco, de acordo com Bazelier e colaboradores (2012)	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEM	Encefalomielite Difusa Aguda
AG	Acetato de Glatiramer
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BVMT-R DR	<i>Brief Visuospatial Memory Test, Delayed Recall</i>
BVMT-R TL	<i>Brief Visuospatial Memory Test, Total Learning</i>
CART	Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina
CTX	<i>C-terminal collagen cross- links</i>
DDAVP	Desmopressina
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA ou DEXA	<i>Dual Energy X ray Absorptiometry</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose Múltipla
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTY-720	<i>Fingolimod</i>
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV-1	Vírus Linfotrópico Humano tipo 1
IC	Intervalo de Confiança
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-11	Interleucina 11
IMC	Índice de Massa Corporal
IgG	Imunoglobulina G
INF β	Interferon Beta
JLO	<i>Judgment of Line Orientation Test</i>
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
NARCOMS	<i>North American Research Committee on Multiple Sclerosis</i>
NHANES III	<i>National Health and Nutritional Examination Survey III</i>
NOF	<i>National Osteoporosis Foundation</i>
NTX	N-telopeptídeo urinário

OMS	Organização Mundial de Saúde
OPN	Osteopontina
OPG	Osteoprotegerina
OR	<i>Odds Ratio</i>
P1NP	<i>Procollagen Type 1 N-Terminal Propeptide</i>
p QCT	Tomografia Computadorizada Quantitativa periférica
pDXA	<i>DXA</i> periférica
PTH	Hormônio Paratireoideano
QUS	Ultrassonografia Quantitativa
RANKL	Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa Beta
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco Relativo
SCI	Síndrome Clínica Isolada
SIBLING	<i>Small Integrin-binding Ligand N-binding Glycoprotein</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TH1	<i>T Helper 1</i>
TNF α	<i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
TSH	Hormônio Tireo-estimulante
UK	<i>United Kingdom</i>
VHA	<i>Veterans Health Administration</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
WHI	Woman's Health Initiative
1,25 OH ₂ D ₃	1,25 dihidroxivitamina D ₃
25-OH D ₃	25 hidroxí vitamina D ₃

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	16
3	REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1	ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA VISÃO GERAL	17
3.1.1	Epidemiologia	17
3.1.2	Fisiopatogenesis	17
3.1.3	Apresentação Clínica - História Natural	18
3.1.4	Diagnóstico e Seguimento	20
3.1.5	Tratamento	23
3.2	OSTEOPOROSE: UMA VISÃO GERAL	25
3.2.1	Epidemiologia	25
3.2.2	Impacto Médico	26
3.2.3	Impacto Econômico	26
3.2.4	Fisiopatologia	27
3.2.5	Diagnóstico e Manejo da Osteoporose	27
3.2.6	Avaliação Clínica	31
3.2.7	Recomendações Gerais	34
3.2.8	Tratamento	37
4	DESENVOLVIMENTO	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1	PREVALÊNCIA DE OSTEOPENIA, OSTEOPOROSE E FRATURAS NA EM	44
5.2	COMPROMETIMENTO DA MARCHA E IMOBILIDADE	48
5.3	INFLUÊNCIA DOS GLICOCORTICÓIDES	52
5.4	FATORES RELACIONADOS À VITAMINA D	57
5.5	CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E ATIVIDADE DE DOENÇA	61
5.6	USO DOS IMUNOMODULADORES	63
5.7	INFLUÊNCIA DO COMPROMETIMENTO DO SNC: COGNIÇÃO E DEPRESSÃO	64
5.7.1	Cognição	64
5.7.2	Depressão	66
5.8	ANTIDEPRESSIVOS E OUTRAS MEDICAÇÕES DA TERAPIA DE SUPORTE NA EM	67

6	PROPOSTA DE AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA E PREVENÇÃO DE FRATURAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	69
7	CONCLUSÕES	75
	REFERÊNCIAS	78
	ANEXO A - RESUMO COMPARATIVO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS DE MASSA ÓSSEA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	99
	ANEXO B - SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE (EDSS, KURTZKE)	104

1 INTRODUÇÃO

O meu interesse no estudo do metabolismo ósseo iniciou-se por ocasião da elaboração da monografia de conclusão da residência de endocrinologia, na qual avalei a massa óssea de um grupo de pacientes com hiperplasia adrenal congênita. Observei que o estudo deste tema em pacientes com esclerose múltipla seria interessante, em virtude da complexidade da doença, dos potenciais fatores de interferência no metabolismo e massa óssea e dos prejuízos que podem ser evitados ao ressaltar a importância da avaliação da massa óssea e risco de fraturas aos neurologistas que lidam diariamente com pacientes acometidos pela esclerose múltipla.

A esclerose múltipla (EM) é a doença inflamatória desmielinizante mais comum do sistema nervoso central e uma importante condição neurológica incapacitante que acomete adultos jovens, com maior frequência no sexo feminino (REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010).

O estudo da massa óssea em pacientes com esclerose múltipla vem sendo motivo de análise em diversos trabalhos (ANEXO A) ao longo dos últimos 18 anos (NIEVES et al., 1994; SCHWID et al., 1996; FORMICA et al., 1997; COSMAN et al., 1998; TUZUN et al., 2003; DOVIO et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; OZGOCMEN et al., 2005; ZORZON et al., 2005; MOJTAHEDI et al., 2008; STEFFENSEN; MELLGREN.; KAMPMAN, 2010; TERZI et al., 2010; SIOKA et al., 2011), já que estes pacientes, em virtude dos déficits neurológicos visuais, sensitivos, motores, comprometimento da marcha e do equilíbrio, que frequentemente ocorrem no curso da doença, encontram-se predispostos a maior incidência de quedas e fraturas patológicas, podendo complicar as incapacidades causadas pela própria doença (HEARN; SILBER, 2010; MARRIE et al., 2009; DIONYSSITUS, 2011; GIBSON; SUMMERS, 2011). Além disso, podem acumular potenciais fatores de aceleração da perda de massa óssea como a imobilidade ou baixos níveis de atividade física, o uso de glicocorticóides de forma cumulativa, a menor exposição solar, baixos níveis de vitamina D (25-OH D3) e a própria atividade inflamatória da doença *per si*, com ativação de linfócitos e produção de citocinas deletérias ao osso (HEARN; SILBER, 2010; ZIKAN, 2011; SIOKA; KYRITSIS; FOTOPOULOS et al., 2009). Apesar destes fatores ocorrerem em ambos os sexos, as pacientes do sexo feminino encontram-se sob maior risco de osteoporose e

fraturas pois, em geral, apresentam menor pico de formação de massa óssea em relação aos homens e declínio acelerado após a menopausa (DIONYSSITUS, 2011; CASTRO et al., 2007).

A maioria dos estudos, realizados com diferentes perfis de pacientes, têm evidenciado menor massa óssea em pacientes com esclerose múltipla em relação a controles (NIEVES et al., 1994; SCHWID et al., 1996; FORMICA et al., 1997; COSMAN et al., 1998; OZGOCMEN et al., 2005; TERZI et al., 2010; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; TUZUN et al., 2003; SIOKA et al., 2011). Entretanto, não se sabe ao certo quais os fatores que realmente contribuem para a menor massa óssea encontrada nestes pacientes e qual seria o melhor momento de avaliá-la.

Os estudos têm sido concordantes ao apontar uma relação inversa entre a massa óssea (principalmente a avaliada no fêmur proximal) e a pontuação na escala EDSS (ANEXO B) (NIEVES et al., 1994; SCHWID et al., 1996; FORMICA et al., 1997; COSMAN et al., 1998; TUZUN et al., 2003; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; OZGOCMEN et al., 2005; ZORZON et al., 2005; TERZI et al., 2010), comprovando o importante papel que a deambulação e a atividade física exercem na massa óssea. Em relação aos glicocorticóides, apesar dos seus potenciais efeitos negativos no metabolismo ósseo, sobretudo com o uso crônico e oral (ADLER; ROSEN, 1994; WEINSTEIN, 2011), as pulsoterapias usadas para o tratamento das exacerbações e, em alguns casos, periodicamente como terapia de manutenção, não têm sido associadas à menor massa óssea pela maioria dos autores (NIEVES et al., 1994; SCHWID et al., 1996; TUZUN et al., 2003; DOVIO et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; ZORZON et al., 2005; STEFFENSEN; MELLGREN.; KAMPMAN, 2010; TERZI et al., 2010; SIOKA et al., 2011). Entretanto, os autores que avaliaram os níveis de 25-OH D3 têm apresentado divergências, com alguns estudos observando níveis diminuídos e relação com a massa óssea (NIEVES et al., 1994; COSMAN et al., 1998; TERZI et al., 2010) diminuídos e sem relação com a densidade mineral óssea (DOVIO et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; OZGOCMEN et al., 2005) e outros com níveis normais (TUZUN et al., 2003; STEFFENSEN; MELLGREN.; KAMPMAN, 2010) de vitamina D (25-OH D3).

As divergências entre os trabalhos podem ser atribuídas à complexidade dos fatores que podem interferir na massa óssea destes pacientes e também à heterogeneidade em relação às amostras estudadas, já que houve, por vezes,

importantes diferenças em relação à idade dos pacientes, tempo de doença, forma clínica da doença, pontuação na escala EDSS, inclusão de pacientes pós-menopausadas, doses cumulativas variáveis de corticóides e de terapias imunomoduladoras, como interferon β , apontado como um possível fator de proteção à massa óssea (SHUHAIBAR et al., 2009).

Em um estudo recente (MOEN et al., 2011) foi observado menor massa óssea em pacientes recém-diagnosticadas para esclerose múltipla e com síndrome clínica isolada, sendo sugerido pelo autor que o declínio de massa óssea pode iniciar-se precocemente e dividir mecanismos etiopatogênicos comuns com a EM, como a deficiência de vitamina D, que além de suas ações sobre o metabolismo ósseo, também é implicada como um provável fator de risco para EM (CORREALE; YSRRAELIT; GAITAN, 2009; SIOKA; KYRITSIS; FOTOPOULOS, 2009; DESEILLIGNY; SOUBERBIELLE, 2010; ZULIANI et al., 2010; THACHER; CLARKE, 2011).

Outros fatores como depressão e uso de anti-depressivos foram associados em alguns estudos (MEZUK et al., 2008; CIZZA; PRIMMA; CSAKO, 2009; CIZZA, 2011) à diminuição de massa óssea em mulheres, o que sugere a possibilidade de também contribuírem na etiopatogenia da redução de massa óssea nas pacientes com EM (ZIKAN, 2011).

Um estudo publicado em 2012 (BATISTA et al., 2012) encontrou menor massa óssea em pacientes com esclerose múltipla e comprometimento cognitivo, em relação a controles com esclerose múltipla e sem déficit cognitivo, ambos os grupos com EDSS até 4.5, levantando a hipótese de haver uma regulação óssea humoral pelo sistema nervoso central (mais precisamente pelo hipotálamo), independente de outros fatores.

As informações deste trabalho poderão ajudar a compreender melhor a perda óssea na EM e a importância da avaliação da massa óssea nestes pacientes, visando à identificação daqueles que poderão requerer maiores cuidados diagnósticos, preventivos e terapêuticos ao longo da evolução da doença, a fim de evitar a ocorrência de fraturas patológicas, que acarretariam maior incapacidade e morbidade a estes doentes.

2 OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi realizar uma revisão não sistemática extensa da literatura sobre a massa óssea em pacientes com esclerose múltipla e fatores clínicos e demográficos relacionados. Os objetivos secundários foram: analisar a prevalência de baixa massa óssea, osteoporose e fraturas na esclerose múltipla; a relação da densidade mineral óssea com: o escore do EDSS, os níveis de vitamina D, o uso de glicocorticóides, a atividade inflamatória da doença, comprometimento cognitivo, depressão, uso de antidepressivos, anticonvulsivantes e imunomoduladores; e propor uma rotina de avaliação da massa óssea e prevenção de fraturas nestes pacientes.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA VISÃO GERAL

3.1.1 Epidemiologia

A esclerose múltipla (EM) é a doença inflamatória desmielinizante mais comum do sistema nervoso central e uma importante condição neurológica incapacitante que acomete adultos jovens, com maior frequência no sexo feminino (COMPSTON; COLES, 2008). A média de idade ao diagnóstico é de aproximadamente 30 anos, com 70% dos pacientes manifestando sintomas entre os 20 e 40 anos de idade. Entretanto, a doença já foi descrita também em crianças e idosos (COMPSTON; COLES, 2008). A incidência e a prevalência no mundo variam de acordo com fatores genéticos e geográficos. Vários fatores ambientais têm sido relacionados como predisponentes ao surgimento da doença como: infecções (principalmente por Epstein-Barr vírus, Herpes Humano Vírus -6, retrovíruses, *Chlamydomphila pneumoniae*, entre outros), exposição solar e níveis séricos de vitamina D, dieta, classe social, ocupação e tabagismo (REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010).

3.1.2 Fisiopatogenesia

A EM apresenta fisiopatologia complexa, com inflamação, desmielinização, graus variáveis de perda axonal e gliose, que ocorrem predominantemente na substância branca, porém também são encontradas pequenas lesões na substância cinzenta cortical e profunda (ONTANEDA; HYLAND; COHEN, 2012). As lesões macroscópicas localizam-se mais frequentemente na medula espinhal (50%), nervos ópticos (25%), tronco cerebral e cerebelo (20%) e substância branca periventricular. O marco patológico são lesões em placas, originadas da perda focal de mielina, com relativa preservação de axônios e gliose astrocítica. Os achados específicos das lesões podem variar de acordo com a localização, idade e presença de regeneração. Desse modo, podemos encontrar lesões agudas, crônicas ativas e crônicas inativas (LUCCHINETTI; BRUCK; PARISI, 2000). O mecanismo proposto até então para

explicar o surgimento e manutenção das lesões envolveria a presença de susceptibilidade genética, associada à exposição a fatores ambientais na infância, induzindo o surgimento de linfócitos T auto-reativos, que permaneceriam latentes no timo até o surgimento de um evento ativador, ocasionando a passagem destes linfócitos através da barreira hematoencefálica e o reconhecimento antigênico, dando início a uma reação inflamatória em cadeia mediada pela imunidade celular (MAGGS; PALACE, 2004). Esta inflamação resulta em desmielinização e perda axonal. Os antígenos liberados do sistema nervoso central (SNC) após o dano tecidual, perpetuam as respostas inflamatórias auto-imune induzidas. A inflamação focal causa toxicidade axonal, desmielinização e bloqueio de condução (MAGGS; PALACE, 2004). Esta lesão resultará em sinais ou sintomas clínicos, dependendo do sítio anômico envolvido, tamanho da lesão e integridade da via neuronal acometida. A plasticidade axonal, ou seja, a síntese de canais de sódio em segmentos nervosos desmielinizados ou remielinização, associada à plasticidade da substância cinza, resultarão em recuperação funcional. A persistência da desmielinização leva à perda axonal gradual, resultando em comprometimento neurológico progressivo (BJARTMAR; WUJEK; TRAPP, 2003).

3.1.3 Apresentação Clínica - História Natural

Aproximadamente 85% dos pacientes iniciam a doença com um surto de déficit neurológico, com a maioria apresentando recuperação completa ou parcial após alguns dias. Nesse estágio, a doença é classificada como síndrome clínica isolada (SCI), compatível com desmielinização. O diagnóstico de esclerose múltipla poderá ser feito após o primeiro surto, caso seja evidenciada a disseminação no tempo e espaço através da ressonância nuclear magnética (LUBLIN; REINGOLD, 1996). Após 14 anos de seguimento, mais de 80% dos pacientes com SCI e alterações na RNM irão apresentar esclerose múltipla clinicamente definida, em contraste com menos de 20% que não apresentavam alterações na RNM (FISNIKU; BREX; ALTMANN, 2008).

Mais de 50% dos pacientes que iniciam com a forma surto-remissão evoluirão, ao longo do tempo, para a forma secundariamente progressiva. Esta é representada por dois subtipos clínicos: aquele em que a progressão resulta de uma

falha na recuperação completa dos surtos; e o que as incapacidades são adquiridas na ausência de novos surtos sobrepostos (CONFAVREUX; VUKUSIC; MOREAU, 2000). Essas distinções são importantes do ponto de vista terapêutico, já que pacientes que apresentam novos surtos tem maior probabilidade de apresentarem evidência de doença ativa na RNM (através do realce focal pelo gadolínio) e, conseqüentemente, maior possibilidade de resposta às terapias imunomoduladoras. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes têm a forma primariamente progressiva, com a doença progredindo progressivamente desde a apresentação. Uma minoria destes pacientes, curiosamente, evoluirá com alguns surtos sobrepostos, sendo referidos com a forma primariamente progressiva, com surtos (THOMPSON; POLMAN; MILLER, 1997).

É interessante enfatizar que a EM é uma doença imprevisível. Maus sinais prognósticos incluem sexo masculino, idade avançada ao diagnóstico, uma apresentação inicial sem neurite óptica ou sintomas sensoriais, recuperação incompleta após primeiro surto, um curto período de tempo entre o primeiro e o segundo surtos e uma alta carga de lesão na RNM (RUNMARKER; ANDERSEN, 1993). Apesar da boa aceitação do conceito de esclerose múltipla benigna, não é possível prever através destes fatores, quem evoluirá para uma forma benigna. Sendo assim, após 15 anos do surgimento da doença 30% dos pacientes estariam incluídos na forma benigna (com mínima ou nenhuma incapacidade); este número cairá para 15% após 25 anos de doença e para 5% após 30 anos (PITTOCK; MCCLELLAND; MAYR, 2004). Esclerose múltipla maligna é um termo frequentemente usado em referência a pacientes com surtos frequentes e dano neurológico com pobre recuperação, evoluindo num curso rapidamente progressivo, com incapacidade grave ou morte em período menor que 2 anos (CONFAVREUX; VUKUSIC, 2000). Os mecanismos que determinam estes extremos não estão bem definidos, mas podem estar relacionados a fatores genéticos, como apolipoproteína E4, por exemplo (MASTERMAN; HILLERT, 2004).

A gestação tem efeito imunomodulador no curso da esclerose múltipla, dado que mulheres nulíparas tem um pior prognóstico em longo prazo do que mulheres múltíparas. A taxa de surtos diminui consideravelmente no segundo e terceiro trimestres de gravidez e aumenta no período pós-parto (RUNMARKER; ANDERSEN, 1993).

Infecções são um potente gatilho para os surtos clínicos, com aproximadamente um terço ocorrendo em até 5 semanas após uma infecção viral ou bacteriana. Vacinas inativadas parecem ser relativamente seguras, o mesmo não podendo ser dito para as vacinas de vírus vivo atenuado. Na população em geral, as vacinas para hepatite B, influenza, sarampo, tétano e rubéola não estão associadas com risco aumentado para esclerose múltipla (DeSTEFANO; VERSTRAETEN; JACKSON, 2003).

Há uma consistente e fraca associação entre episódios estressantes na vida e exacerbação da esclerose múltipla (MOHR; HART; JULIAN, 2004).

A sobrevivência na esclerose múltipla é reduzida em torno de 5 a 7 anos, em relação à população em geral, nos países ocidentais (BRONNUM-HANSEN; KOCH-HENRIKSEN; STENAGER, 2004).

3.1.4 Diagnóstico e Seguimento

Os critérios diagnósticos da esclerose múltipla vêm sofrendo modificações e aperfeiçoamentos ao longo do tempo. O critério original de Schumacher requeria a evidência no exame físico para a disseminação no tempo e espaço. Estes foram posteriormente modificados por Poser, Paty e Scheinberg (1983), que incluíram os potenciais evocados e a análise do líquido. O critério de Mc Donald revisado em 2005 acrescentou a imagem de RNM para avaliação da disseminação no tempo e espaço. Como estes critérios agora permitem que o diagnóstico seja feito em pacientes apresentando uma síndrome clínica isolada (SCI), eles agregam implicações práticas importantes para o uso da RNM no manejo clínico. Os critérios diagnósticos de EM após a revisão mais recente, em 2010, dos critérios de Mc Donald (POLMAN; REINGOLD; BANWELL, 2011) podem ser vistos no quadro 1. Os objetivos do painel internacional que desenvolveu os novos critérios foram: preservar a lógica fundamental para fazer o diagnóstico de EM, excluindo outros diagnósticos; definir as características de um surto de EM; simplificar os critérios de RNM para disseminação no tempo e espaço; definir critérios baseados em evidências, evitando opiniões de consenso o máximo possível; harmonizar os critérios diagnósticos para diferentes populações.

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários ao diagnóstico
≥ 2 surtos; evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de 1 lesão com evidência histórica razoável de 1 surto prévio	Nenhum
≥ 2 surtos; evidência clínica objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por: ≥ 1 lesão em T2 em pelo menos 2 de 4 regiões do SNC típicas de EM (periventricular, justacortical, infratentorial ou de medula espinhal); ou aguardar um surto clínico em outro sítio do SNC
1 surto; evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por presença simultânea de lesões assintomáticas com e sem realce pelo gadolínio em qualquer tempo; ou uma nova lesão em T2 e/ou lesão com realce pelo gadolínio no seguimento, independente do tempo em relação à RNM inicial; ou esperar um segundo surto clínico.
1 surto; evidência clínica objetiva de 1 lesão (SCI)	Disseminação no espaço e tempo, conforme descrito acima.
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM primariamente progressiva	1 ano de progressão de doença (determinada retrospectivamente ou prospectivamente) mais 2 de 3 dos critérios: 1.Evidência de disseminação no espaço no cérebro = 1 ou mais lesões em T2 características 2. Evidência de disseminação no espaço na medula = 2 ou mais lesões em T2 características 3.LCR positivo (evidência de banda oligoclonal e ou índice de IgG elevado).

Quadro 1: Critérios diagnósticos de Mc Donald (2010) para Esclerose Múltipla - adaptado de Polman e colaboradores (2011)

Deve ser lembrado que um grande número de doenças (Quadro 2) podem mimetizar alterações da substância branca vistas na RNM, sendo importante excluí-las com investigação clínica e laboratorial apropriada, antes de estabelecer o diagnóstico de esclerose múltipla.

Esclerose múltipla
Encefalomielite difusa aguda (ADEM)
Neurosarcoidose
Leucodistrofias
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome do anticorpo antifosfolípido primária
Enxaqueca
Doença cerebrovascular
Doença de Behcet
Envelhecimento
Descompressão
Altas altitudes
Embolia gordurosa
Encefalite por HIV
Mielopatia associada ao HTLV-1
Hidrocefalia
Irradiação
Encefalopatia mitocondrial
Doença do neurônio motor
Fenilcetonúria
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Panencefalite esclerosante subaguda
Trauma

Quadro 2: Condições que causam lesões da substância branca na RNM - adaptado de Rejdak, Jackson e Giovannoni (2010)

Os potenciais evocados e o tempo de condução motora central são frequentemente anormais na EM, sendo úteis na detecção de focos de desmielinização clinicamente silenciosos, especialmente o potencial evocado visual (REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010).

O LCR (líquido cefalorraquidiano) ajuda a excluir outras doenças inflamatórias que afetam o SNC e mimetizam EM como, por exemplo, a neurosarcoidose. A detecção de bandas oligoclonais de IgG no LCR é um achado encontrado em 98% dos pacientes com EM clinicamente definida (THOMPSON; MONTALBAN; BARKHOF, 2000).

As sequências-padrão de RNM incluem a T2 convencional, T1 com e sem gadolínio, assim como a densidade protônica. Infelizmente, a correlação entre as alterações patológicas nas sequências-padrão de RNM e o desfecho clínico na EM é relativamente pobre em curto e médio prazo, não podendo ser usada para monitorar atividade de doença em pacientes individuais (MILLER; GROSSMAN; REINGOLD, 1998). Novas técnicas de ressonância magnética tem sido promissoras como potenciais marcadores em estudos clínicos. Ainda não há marcadores bioquímicos

ou imunológicos confiáveis para monitorar a atividade de doença em pacientes com E.M, apesar dos estudos intensos (BIELEKOVA; MARTIN, 2004).

3.1.5 Tratamento

O tratamento para esclerose múltipla pode ser dividido didaticamente em tratamento dos surtos agudos, terapia modificadora da doença e tratamento sintomático específico.

O tratamento habitualmente preconizado para os surtos agudos é a terapia com altas doses de metilprednisolona intravenosa (1 grama ao dia por 3 dias ou 500 miligramas ao dia por 5 dias) (REJDAK et al., 2010). Um esquema de descontinuação oral não é geralmente recomendado, embora possa ser usado por curto prazo, naqueles que apresentarem resposta dramática ao corticóide intravenoso, a fim de prevenir um possível rebote. Apesar de serem frequentemente usados esquemas com baixas doses de prednisona oral para surtos agudos, não há evidências de benefício e, portanto, não são recomendados. A plasmaférese poderia ser indicada para pacientes com surtos graves, não responsivos ao tratamento com corticóide intravenoso (REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010).

A terapia modificadora de doença tem como objetivos de curto prazo, na esclerose múltipla surto-remissão, reduzir a atividade das lesões vistas na RNM, a frequência e a gravidade dos surtos clínicos e o acréscimo de déficits residuais após os surtos. A meta de longo prazo é atrasar ou prevenir a evolução para a forma secundariamente progressiva, assim como as incapacidades permanentes. Atualmente existem várias opções de drogas modificadoras da doença disponíveis para o tratamento, a maioria por via parenteral, como interferon β 1a e 1b (INFB), acetato de glatiramer (AG), mitoxantrona, natalizumab, rituximab e outros anticorpos monoclonais (GOODIN; FROHMAN; GARMANY, 2002). Novas drogas por via oral estão surgindo, como o FTY720 (fingolimod), já aprovada, e outras como BG-12, laquinimod, teriflunomide e cladribina, em fase de aprovação para EM (DeANGELIS; LUBLIN, 2008). Azatioprina, metotrexate, pulso de ciclofosfamida e altas doses de imunoglobulina intravenosa são os poucos agentes frequentemente usados sem licença, como drogas modificadoras de doença na EM.

Alguns indivíduos falham em responder a estas terapias, não sendo possível prever quem responderá. A decisão sobre que terapia usar é complexa e depende de muitos fatores individuais e de dados relativos à eficácia e efeitos colaterais (REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010; ONTANEDA; HYLAND; COHEN, 2012).

Apesar do foco intenso em terapias modificadoras da doença, tratamentos sintomáticos e de reabilitação física permanecem como a base do manejo de longo prazo na EM. Estas terapias tem o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com as complicações da doença. Como a EM tem potencial de impacto em diversos sistemas neurológicos funcionais, é recomendável questionar sobre sintomas específicos e o grau de incapacidade que eles agregam, assim como o impacto nas atividades diárias sociais e no trabalho. É desejável que os sintomas sejam controlados mais precocemente do que quando uma crise ocorre. O quadro 3 é um breve resumo das principais terapias sintomáticas.

Sintoma	Opções terapêuticas
Espasticidade	Gabapentina, baclofen, diazepam, dantrolene, tizanidina, baclofen intratecal, toxina botulínica local, cirurgia
Disfunção intestinal	Fibras, laxantes, supositórios e enemas
Disfunção vesical	Anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina), auto-cateterização intermitente, vibração supra púbica de colo vesical, denervação química do detrusor, DDAVP
Disfunção sexual	Alprostadil, inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil)
Fadiga e sensibilidade ao calor	amantadina, modafinil, pemolina, metilfenidato, anfetaminas, 4-aminopiridina, terapia comportamental
Dor	carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, topiramato, antidepressivos tricíclicos
Convulsões	anticonvulsivantes de uso habitual
Espasmos tônicos	Carbamazepina, fenitoína
Tremor	isoniazida (600-1200mg dia), clonazepam, beta-bloqueadores, talamotomia, estimulação profunda do tálamo
Desordens do humor	Antidepressivos, terapia cognitivo-comportamental
Déficit cognitivo	Acetilcolinesterases de ação central, exercícios de auxílio à memória
Choros e risos imotivados	Amitriptilina e citalopram
Sintomas bulbares	Traqueostomia, sonda ou gastrostomia

Quadro 3: Resumo das principais terapias sintomáticas na esclerose múltipla - adaptada de Rejdak, Jackson e Giovannoni (2010)

O manejo efetivo de uma doença crônica como a EM requer uma abordagem multidisciplinar. Quando apropriada, a reabilitação melhora as

incapacidades, o bem estar emocional e a qualidade de vida, porém não tem efeito no comprometimento neurológico. Atualmente há pouca evidência para sustentar ou refutar efeitos benéficos de dietas ou suplementos na EM (REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010).

3.2 OSTEOPOROSE: UMA VISÃO GERAL

3.2.1 Epidemiologia

A osteoporose é uma doença silenciosa até ser complicada por fraturas, que podem ocorrer após traumas mínimos. Estas fraturas são comuns e causam enormes prejuízos médicos, sociais e econômicos, especialmente nos indivíduos acima dos 50 anos (ROCKVILLE, 2004). Entretanto, a osteoporose pode ser prevenida, diagnosticada e tratada antes da ocorrência de fraturas. Mesmo após a primeira fratura, há tratamentos efetivos a fim de diminuir o risco de novas fraturas.

A osteoporose é a doença óssea mais comum em humanos e caracteriza-se por baixa massa óssea, deterioração do tecido ósseo e comprometimento da microarquitetura óssea, diminuindo a força do osso e aumentando o risco de fratura. De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), ela é definida como DMO (densidade mineral óssea) no quadril ou coluna menor ou igual a 2.5 desvios-padrão abaixo da referência média populacional do jovem. É considerada um fator de risco para fratura, assim como a hipertensão para o AVC (Acidente Vascular Encefálico). A maioria das fraturas, contudo, ocorre em pacientes com osteopenia, em relação àqueles com osteoporose.

A osteoporose afeta um enorme número de pessoas, de ambos os sexos e todas as raças, e sua prevalência aumenta de acordo com a idade da população. Baseado nos dados do *National Health and Nutritional Examination Survey III* (NHANES III), a *National Osteoporosis Foundation* (NOF) estima que mais de 10 milhões de americanos tenham osteoporose e 33.6 milhões tenham osteopenia no quadril. Aproximadamente uma em cada duas mulheres e um a cada cinco homens terão uma fratura relacionada à osteoporose em algum momento de sua vida (ROCKVILLE, 2004).

3.2.2 Impacto Médico

Fraturas e suas complicações são uma relevante sequela clínica da osteoporose. As mais comuns ocorrem nas vértebras, fêmur proximal e antebraço distal. Podem ser acompanhadas de recuperação completa ou dores crônicas, incapacidades e morte (ROCKVILLE, 2004). Podem ainda causar sintomas psicológicos como depressão e perda da auto-estima, relacionadas à dor, limitações físicas e mudanças na imagem corporal e no estilo de vida.

As fraturas de quadril resultam em 10 a 20% a mais de mortalidade em 1 ano e estão associadas a aumento de 2.5 vezes do risco de novas fraturas (COLON-EMERIC; KUCHIBHATLA; PIEPER, 2003). Aproximadamente 20% dos pacientes com fraturas de quadril necessitarão de cuidados de enfermagem em casa por longo tempo e apenas 40% recuperarão seu nível de independência pré-fratura (ROCKVILLE, 2004). A mortalidade também aumenta após as fraturas vertebrais, que causam significativas complicações como dor lombar, perda de altura e cifose, ocasionando mudanças posturais e limitação de atividades. Fraturas torácicas múltiplas podem resultar em doença restritiva pulmonar; fraturas lombares podem alterar a anatomia abdominal, causando constipação, dor abdominal, distensão e redução de apetite. Fraturas de punho são menos globalmente incapacitantes, mas podem interferir de forma importante em atividades diárias específicas.

3.2.3 Impacto Econômico

As fraturas relacionadas com a osteoporose causam mais de 432000 admissões hospitalares e quase 2.5 milhões de visitas médicas, com custo estimado em 17 bilhões em 2005 nos Estados Unidos e projeção destes valores dobrarem ou triplicarem em 2040, devido ao envelhecimento populacional (ROCKVILLE, 2004).

3.2.4 Fisiopatologia

A massa óssea do adulto é igual ao pico de massa óssea formada entre 18 e 25 anos menos a perda óssea subsequente até a idade atual. O pico de massa óssea é determinado principalmente por fatores genéticos, com contribuição da nutrição, do estado hormonal, da atividade física e das condições de saúde durante o crescimento (KHOSLA; RIGGS, 2005). O processo de remodelamento ósseo, que mantém um esqueleto saudável, remove continuamente osso velho para deposição de osso novo. A perda óssea ocorre quando este balanço é alterado, resultando em remoção maior do que reposição. Este desbalanço ocorre fisiologicamente no climatério e na idade avançada. A perda de tecido ósseo leva à desorganização da arquitetura esquelética, aumentando o risco de fratura. Há perda de trabéculas ósseas, com conseqüente enfraquecimento das estruturas e redução da massa óssea. As evidências sugerem que o rápido remodelamento ósseo (medido bioquimicamente por elevação dos marcadores de reabsorção e/ou formação óssea) aumenta a fragilidade óssea e o risco de fratura (DEMPSTER et al., 1986). Concorrem para esse risco fatores gerais como o envelhecimento e a queda de hormônios sexuais, mas também fatores específicos, como uso de glicocorticóides (que causam perda óssea, reduzem a qualidade e desintegram a microarquitetura óssea) (COOPER; MELTON, 1992). As fraturas ocorrerão quando o osso enfraquecido sofre sobrecarga, ou por queda, ou por algumas atividades diárias.

3.2.5 Diagnóstico e Manejo da Osteoporose

A NOF recomenda, para o diagnóstico e manejo da osteoporose, uma abordagem com história e exame físico detalhado, em conjunto com a mensuração da DMO e, quando apropriado, a estimativa do risco de fratura em 10 anos, segundo a OMS (KANIS, 2008).

Todas as mulheres pós-menopausadas e homens com 50 anos ou mais devem ser avaliados clinicamente para o risco de osteoporose, a fim de determinar a necessidade de mensurar a DMO. Em geral, quanto mais fatores de risco estiverem presentes, maior o risco de fraturas. A osteoporose pode ser prevenida e tratada, porém como não há sinais ou sintomas até a ocorrência de fraturas, muitos

pacientes não são diagnosticados em tempo de receber terapia efetiva nas fases mais precoces da doença. Muitos fatores são sugeridos para risco aumentado de fraturas (ROCKVILLE, 2004) (Quadro 4).

Estilo de vida
Baixa ingesta de cálcio Insuficiência de vitamina D Alta ingesta de café Alta ingesta de sódio Alumínio (antiácidos) Etilismo (> ou = 3 doses/dia) Atividade física inadequada Imobilização Tabagismo Quedas Baixo peso
Fatores genéticos
Fibrose cística Homocistinúria Osteogênese imperfeita Elehrs- Danlos Hipofosfatasia história de fratura de quadril dos pais Doença de Gaucher Hipercalcúria idiopática Porfíria Doenças do estoque de glicogênio Síndrome de Marfan Síndrome de Hiley-Day Hemocromatose Síndrome de Menkes
Estados hipogonádicos
Insensibilidade androgênica Hiperprolactinemia Síndrome de Turner Anorexia e bulimia Panhipopituitarismo Síndrome de Klinefelter Amenorréia atlética Falência ovariana prematura
Outras doenças endócrinas
Insuficiência adrenal Diabetes Melitus Tireotoxicose Síndrome de Cushing Hiperparatireoidismo
Doenças gastrointestinais
Doença Celíaca Doença inflamatória intestinal Cirrose biliar primária Bypass Gástrico Má absorção Nutrição parenteral Cirurgia Gastro-intestinal Doença pancreática

Doenças Hematológicas
Hemofilia Mieloma múltiplo Talassemia Leucemias/linfomas Anemia falciforme Mastocitose sistêmica
Doenças Reumatológicas
Espondilite anquilosante Lupus Artrite Reumatóide
Miscelânea
Amiloidose Enfisema Esclerose Múltipla Acidose metabólica crônica Rim terminal Distrofia muscular Insuficiência Cardíaca Epilepsia Sarcoidose Depressão Escoliose idiopática Transplantado
Medicações
Heparina Barbitúricos Tacrolimus Anticonvulsivantes Quimioterapia Lítio Inibidores da aromatase Ciclosporina Depo-medroxiprogesterona Agonistas gonadotrópicos Glicocorticóides > ou = 5mg prednisona por 3meses ou mais

Quadro 4: Fatores de risco para osteoporose - adaptado de NOF

Como a maioria das fraturas osteoporóticas resultam de quedas, torna-se importante avaliar os fatores de risco que levam a estas. Muitos destes fatores têm sido incluídos no modelo de risco de fratura em 10 anos da OMS (FRAX) (KANIS, 2008).

O diagnóstico de osteoporose é estabelecido pela medida da DMO. Um diagnóstico clínico também pode ser feito em indivíduos de risco com fratura por trauma mínimo.

A medida da absorção por raios-x de dupla energia (DXA) do quadril e da coluna é a tecnologia usada atualmente para estabelecer ou confirmar o diagnóstico de osteoporose, prever risco de fratura futura e monitorar os pacientes através de medidas seriadas (KANIS et al., 1994). A DMO é expressa em número absoluto de gramas de mineral por centímetro quadrado de área escaneada (g/cm^2). Essa relação é comparada com a média da DMO esperada para a idade e o sexo do paciente (Z-score) e com a média da DMO de um adulto jovem saudável do mesmo sexo (T-score). A diferença entre o score do paciente e da média normal é expressa em desvios-padrão acima ou abaixo desta. Geralmente, 1 desvio-padrão é equivalente a 10 a 15% do valor da DMO em g/cm^2 . Dependendo do sítio esquelético, o declínio da DMO expresso em termos absolutos (g/cm^2) ou em desvios-padrão (T-score ou Z-score) começa durante a fase de adulto jovem, acelera em mulheres no climatério e continua a progredir na pós-menopausa e em homens acima de 50 anos. Os diagnósticos de DMO normal, baixa massa óssea, osteoporose e osteoporose grave ou estabelecida são baseados na classificação diagnóstica da OMS (KANIS et al., 1994) (Quadro 5).

Normal: DMO está dentro de 1 desvio-padrão do adulto jovem normal (T-score até -1 ou acima).
Baixa massa óssea (osteopenia): DMO está entre 1 e 2.5 desvios-padrão abaixo da do adulto jovem normal (T-score entre - 1 e - 2.5).
Osteoporose: DMO está a 2.5 desvios-padrão ou mais abaixo da do adulto jovem (T-score \leq - 2.5). Pacientes deste grupo que já tiveram uma ou mais fraturas são classificados como tendo osteoporose grave ou estabelecida.

Quadro 5: Definição de osteoporose e osteopenia pela OMS

A densitometria é um componente vital para o diagnóstico e manejo da osteoporose. A DMO tem sido correlacionada com a força óssea, sendo um excelente preditor do risco de fratura. O risco de fratura aumenta exponencialmente, conforme a DMO diminui. Embora estejam disponíveis tecnologias que fornecem medidas do esqueleto axial (coluna e quadril) e periférico (antebraço, dedos, calcânhar), fornecendo medidas específicas e globais (risco em qualquer sítio) do risco de fraturas, a medida da DMO do quadril é o melhor preditor do risco de fraturas do quadril. As medidas devem ser feitas por técnicos treinados, em

aparelhos apropriados. A densitometria através do DXA está associada a uma exposição de radiação mínima.

Em mulheres após a menopausa e homens acima de 50 anos, o critério diagnóstico da OMS, avaliado pelo T-score, é obtido da medida da DMO na coluna lombar e colo femoral (KANIS et al., 1994). A medida da DMO do terço distal do radio (33%) pode ser usada para diagnóstico de osteoporose quando o fêmur ou a coluna não puderem ser avaliados. Em mulheres na pré-menopausa, homens com menos de 50 anos e crianças, os critérios da OMS não podem ser aplicados. Nestes grupos, o diagnóstico de osteoporose não pode ser feito baseado nos critérios densitométricos isolados. A Sociedade Internacional de Densitometria Clínica recomenda que no lugar do T-score, o Z-score, ajustado para etnia ou raça, deve ser usado, com valores menores ou iguais a -2 definidos como baixa densidade mineral óssea para a idade; e valores acima de -2 como dentro do esperado para idade.

3.2.6 Avaliação Clínica

Doenças do metabolismo ósseo, além da osteoporose, como hiperparatireoidismo e osteomalácia, podem estar associadas à baixa massa óssea. Muitas destas doenças têm terapias específicas, devendo-se obter história e exame físico completo antes de fazer o diagnóstico de osteoporose com base apenas na redução da massa óssea. Em pacientes nos quais uma causa secundária tratável específica está sendo considerada, deve-se solicitar exames de sangue e urina (como cálcio sérico e urinário, TSH, eletroforese de proteínas, cortisol, ou anticorpos para doença celíaca, etc), antes do início da terapia. Pacientes idosos, com fraturas recentes, devem ser avaliados para etiologias secundárias, considerando a dosagem da 25OHD3. Em geral, os testes bioquímicos devem ser considerados em pacientes com osteoporose documentada, antes de iniciar o tratamento.

A indicação da densitometria óssea deve ser baseada no risco individual de fratura. Não está recomendada em crianças ou adolescentes e não é indicada de rotina em homens jovens e mulheres na pré-menopausa (NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 2010). Está indicada nas situações listadas abaixo.

- a) Mulheres de 65 anos ou mais e homens de 70 anos ou mais, independente de fatores de risco clínicos.
- b) Mulheres jovens pós-menopausadas e homens com idade entre 50 e 69 anos, baseados nos seus fatores de risco clínicos.
- c) Mulheres na perimenopausa, havendo um fator de risco específico associado com aumento do risco de fraturas, como: baixo peso, fratura por trauma mínimo prévia, ou medicação de alto risco.
- d) Adultos em que houve fratura após os 50 anos.
- e) Adultos com uma condição (ex: artrite reumatóide) ou tomando medicação (ex: glicocorticóides em dose diária maior ou igual a 5 miligramas (mg) de prednisona ou equivalente por três meses ou mais) associada à baixa massa óssea ou perda óssea.
- f) Qualquer indivíduo sendo considerado para terapia farmacológica para osteoporose.
- g) Qualquer indivíduo sendo tratado para osteoporose, para monitorar a efetividade do tratamento.
- h) Qualquer indivíduo que não está recebendo tratamento, em quem a evidência de perda óssea poderia indicar o tratamento.
- i) Mulheres na pós-menopausa, descontinuando reposição estrogênica deveriam ser consideradas para testagem de densidade mineral óssea.

Os métodos adicionais de avaliação da saúde óssea são os seguintes:

- a) Marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo.

Os marcadores de remodelamento (reabsorção: C-telopeptídeo (CTX) e N-telopeptídeo urinário (NTX); e formação: fosfatase alcalina óssea específica sérica e osteocalcina) podem ser medidos no soro e urina de pacientes não tratados, para avaliar risco de fratura e repetidos após 3 a 6 meses em pacientes em tratamento com drogas antireabsortivas, para prever a redução do risco de fratura (GARNERO; DELMAS, 2001).

b) Avaliação de fratura vertebral

Independente da DMO, idade e outros fatores de risco clínicos, fraturas confirmadas por radiografias são um forte preditor de novas fraturas vertebrais, podendo também predizer outras fraturas.

c) Uso do algoritmo do risco de fratura da OMS (FRAX)

A ferramenta FRAX foi desenvolvida para calcular a probabilidade em 10 anos de fratura de quadril e a probabilidade de fraturas osteoporóticas maiores (definida como fratura clínica vertebral, em quadril, antebraço ou úmero proximal) em 10 anos, levando em conta a DMO do colo femoral e fatores de risco clínicos mostrados no quadro 6 (KANIS, 2008).

Ferramenta FRAX	
Fator de risco	Parâmetro
Idade	Mínimo de 40 anos e máximo de 90 anos
Sexo	Feminino ou masculino
Peso	Em kg
Altura	Em cm
Fratura prévia	Sim ou não
História de fratura de quadril dos pais	Sim ou não
Fumante	Sim ou não
Uso de glicocorticoide por mais de 3 meses	Sim ou não
Artrite reumatóide	Sim ou não
Osteoporose secundária	Sim ou não
Ingesta alcoólica > 3 doses	Sim ou não
Densidade mineral óssea do colo femoral	em g/cm ²

Quadro 6: FRAX (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*)

O FRAX é mais usado em pacientes com baixa DMO em quadril. Utilizar o FRAX em pacientes com baixa DMO em coluna, mas com uma DMO relativamente normal em quadril, requer consideração especial, já que o algoritmo da OMS não validou o uso da DMO da coluna. Os médicos devem ter um julgamento clínico nesta situação, pois o FRAX pode subestimar o risco de fratura baseando-se exclusivamente na DMO do colo femoral.

Aplicação do FRAX nos Estados Unidos:

FRAX é indicado para mulheres na pós-menopausa e em homens com 50 anos ou mais, não sendo recomendado para adultos jovens ou crianças.

O FRAX não foi validado em pacientes com tratamento prévio ou atual para osteoporose. Nestes pacientes, o julgamento clínico deve ser exercitado na interpretação dos pontos do FRAX.

Na ausência da DMO do colo femoral, a DMO do fêmur total pode ser utilizada em substituição, contudo o uso de DMO de outros sítios não é recomendável, pois ainda não estão validados.

A OMS determina que, para muitas causas secundárias de osteoporose, o risco de fratura seja avaliado, primariamente, através do impacto na DMO.

Todas as decisões de tratamento requerem julgamento clínico e consideração individual de fatores de risco, incluindo as preferências dos pacientes, comorbidades, fatores de risco não contemplados pelo FRAX (ex.: fragilidade, quedas), declínio recente na DMO e outras formas de superestimar ou subestimar o risco de fraturas pelo FRAX. As recomendações de tratamento não excluem que médicos e pacientes considerem estratégias de intervenção para aqueles sem critérios de osteoporose pela OMS, que não atingem pontos de corte pelo FRAX, ou não estão com alto risco de fratura, apesar da baixa DMO. Do mesmo modo, estas recomendações não obrigam o tratamento, especialmente naqueles com osteopenia. Decisões de tratamento devem basear-se em cada caso específico.

3.2.7 Recomendações Gerais

As recomendações universais incluem uma adequada ingestão de cálcio e vitamina D, exercícios de impacto e força muscular regulares, evitar tabagismo e ingestão etílica excessiva, tratamento de outros fatores de risco para fraturas, incluindo distúrbios da acuidade visual.

a) Adequada Ingesta de Cálcio e Vitamina D

Ensaio clínicos controlados têm demonstrado que a combinação de suplementação de cálcio e vitamina D pode reduzir o risco de fratura. Recomenda-se que todos os indivíduos mantenham uma ingestão diária adequada de cálcio (pelo menos 1.200 mg /dia, incluindo suplemento, se necessário). A ingestão adequada é necessária ao longo da vida tanto para aquisição do pico de massa óssea, quanto para subsequente manutenção da saúde óssea. O esqueleto contém 99% dos estoques corporais de cálcio; quando o suprimento de cálcio é inadequado, o tecido ósseo é reabsorvido para manter o nível de cálcio sérico constante. A NOF recomenda que mulheres com 50 anos ou mais devam consumir pelo menos 1.200 mg de cálcio elementar. Ingestas excessivas, acima de 1200 a 1500 mg por dia, tem limitado benefício adicional e ainda podem aumentar o risco de doença renal e cardiovascular. A tabela 1 ilustra um método simples de estimar o cálcio da dieta. Homens e mulheres com 50 anos ou mais, consomem em média 600 a 700 mg por dia de cálcio em suas dietas. Aumentar o cálcio da dieta é a primeira medida, porém suplementos de cálcio devem ser usados quando a ingesta alimentar não for adequada.

Tabela 1: Estimativa da ingesta de cálcio alimentar diária - adaptado de NOF

Produto	Porções	Cálcio por porção (mg)	Total (mg)
Leite (235 mL)	x	300	
logurte (175 mL)	x	300	
Queijo (28 g)	x	200	
Alimentos enriquecidos	x	80 a 1000	

Nota 1: Total final: valor calculado acima + 250 mg (referente a outras fontes de cálcio).

A Vitamina D exerce papel fundamental na absorção do cálcio, saúde óssea, desempenho muscular, equilíbrio e risco de quedas. A NOF recomenda uma ingestão de 800 a 1000 UI de vitamina D por dia para adultos de 50 anos ou mais. Esta ingestão deve promover a concentração sérica média desejável para o adulto de 30 ng/ml (75 nmol/L) ou mais. As fontes dietéticas de vitamina D incluem leites fortificados com vitamina D (400 UI em média por litro), cereais (40 a 50 UI em média por porção), ovos, peixes de água salgada e fígado. Alguns suplementos com cálcio e multivitamínicos também contém vitamina D. Muitos pacientes idosos estão em risco de deficiência de vitamina D, incluindo pacientes com má absorção (ex: doença celíaca) e insuficiência renal crônica; pacientes de casa de repouso,

cronicamente doentes e sem exposição solar. Níveis séricos de 25-OH D3 devem ser medidos em pacientes sob risco de deficiência e a suplementação deve ser realizada em quantidades suficientes para trazer os níveis para 30 ng/ml ou mais. O limite superior seguro de ingestão de vitamina D na população adulta, em geral, era de 2000 UI por dia em 1997. Evidências recentes indicam que ingestas mais altas são seguras e alguns pacientes idosos necessitam pelo menos desta quantidade para manter níveis adequados de 25OHD3.

a) Exercícios regulares de alto impacto

Exercícios regulares de impacto e força muscular podem melhorar a agilidade, força, postura e equilíbrio, o que reduzirá o risco de quedas. Além disso, o exercício pode aumentar a densidade óssea. A NOF recomenda fortemente atividade física regular em todas as idades tanto para prevenção da osteoporose, quanto melhora da saúde em geral. Exercícios de alto impacto (nos quais ossos e músculos trabalham contra a ação da gravidade, com os pés e pernas sustentando o peso do corpo) incluem caminhadas, corridas, dança, tênis, subir degraus, escaladas, etc. Exercícios de força muscular incluem a musculação e outros exercícios de resistência.

b) Prevenção de Quedas

Adicionalmente à manutenção dos níveis adequados de vitamina D e atividade física, estratégias para prevenção de quedas incluem a correção de distúrbios visuais e auditivos, avaliação neurológica, revisão das medicações e efeitos colaterais que possam afetar o equilíbrio, a pressão arterial e o nível de consciência. As condições de segurança da casa também devem ser checadas e adaptadas. O uso de protetores individuais de quadril pode ser útil em caso de quedas.

c) Evitar o tabagismo e o etilismo

Advertir os pacientes para evitar e parar com o tabagismo deve fazer parte da estratégia de intervenção na osteoporose. Reconhecer e tratar os pacientes com abuso do uso de álcool é outra estratégia que deve ser estimulada. A ingestão moderada de álcool não tem efeito negativo na massa óssea e pode estar associada à elevação discreta da densidade óssea e menor risco de fratura em mulheres na

pós-menopausa. Contudo, a ingestão de três ou mais doses por dia traz prejuízo à saúde óssea e aumenta o risco de quedas.

d) Medicina Física e Reabilitação

Medicina física e reabilitação podem reduzir a dor e as incapacidades, melhorar o condicionamento físico, equilíbrio, força muscular, postura e, conseqüentemente, prevenir as quedas nos pacientes com osteoporose, assim como permitir o desenvolvimento das atividades diárias com segurança. Fatores psicossociais também são importantes para melhorar a habilidade funcional destes pacientes.

3.2.8 Tratamento

Todos os pacientes considerados para o tratamento devem ser orientados para a redução dos fatores de risco. A importância do cálcio, vitamina D e exercícios, como parte do tratamento da osteoporose, deve ser destacada. Antes do início do tratamento, as causas secundárias de osteoporose devem ser consideradas e uma densitometria óssea realizada, se disponível.

O tratamento deve ser considerado para mulheres na pós-menopausa e homens com idade de 50 anos ou mais apresentando os seguintes fatores:

Fratura de quadril ou vertebral (clínica ou morfométrica).

T-score \leq - 2.5 no colo femoral ou na coluna lombar, após excluir causas secundárias.

Baixa massa óssea (T-score entre - 1.0 e - 2.5 no colo femoral ou na coluna) e uma probabilidade em 10 anos de fratura de quadril \geq a 3% ou uma probabilidade de fraturas osteoporóticas maiores em 10 anos \geq 20%, baseada na adaptação do algoritmo da OMS.

Os tratamentos atualmente aprovados pela FDA para prevenção e /ou tratamento da osteoporose pós-menopausa incluem: bisfosfonados (alendronato, ibandronato, risedronato e ácido zoledrônico), calcitonina, estrogênios, moduladores seletivos de receptores estrogênicos (raloxifeno) e hormônio paratireoideano (PTH (1-34) - teriparatida).

Os benefícios das drogas anti-fraturas aprovadas foram predominantemente estudados em mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Há dados limitados sobre fraturas em osteoporose induzida por glicocorticóides e fraturas em homens. Os tratamentos para osteoporose aprovados pelo FDA mostraram diminuir o risco de fraturas em pacientes que tiveram fraturas por fragilidade e/ou osteoporose pela DXA. A farmacoterapia pode também reduzir fraturas em pacientes com baixa massa óssea (osteopenia) sem fraturas, mas as evidências são menos fortes. Desta forma, os clínicos devem avaliar os potenciais riscos e benefícios do tratamento em cada paciente.

a) Bisfosfonados

Alendronato de sódio é aprovado pelo FDA para prevenção (5mg por dia ou 35 mg semanalmente) e tratamento (10 mg por dia ou 70 mg por semana, com ou sem vitamina D) da osteoporose pós-menopausa. Também tem aprovação para aumentar massa óssea de homens com osteoporose e para tratamento de homens e mulheres em uso de glicocorticóides. Reduz a incidência de fraturas vertebrais e de quadril em 50% em três anos, nos pacientes com fratura vertebral prévia.

Ibandronato de sódio é aprovado para tratamento (2.5 mg por dia, 150 mg por mês ou 3 mg venoso a cada 3 meses) da osteoporose pós-menopausa. As preparações orais também são aprovadas para prevenção da osteoporose pós-menopausa. Reduz a incidência de fraturas vertebrais em 50% em três anos.

Risedronato de sódio é aprovado para prevenção e tratamento (5mg por dia; 35mg por semana; 35mg por semana associado com carbonato de cálcio 500 mg, 75 mg em 2 dias consecutivos todo mês e 150 mg mensalmente) para osteoporose pós-menopausa. Também é aprovado para aumentar massa óssea em homens com osteoporose e para prevenção e tratamento da osteoporose em homens e mulheres que estão em uso ou iniciarão uso de glicocorticóides. Reduz a incidência de fraturas vertebrais em 41 a 49% e fraturas não vertebrais em 36% em três anos, com redução de risco significativa ocorrendo após um ano de tratamento, em pacientes com fratura vertebral prévia.

Ácido zoledrônico é aprovado para prevenção e tratamento (5 mg intravenoso uma vez por ano para tratamento e uma vez a cada dois anos para prevenção) da osteoporose pós-menopausa em mulheres. Também é aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose em homens e mulheres que se submeterão

a tratamento com corticóides por pelo menos um ano. É indicado ainda para prevenção de novas fraturas clínicas em pacientes que tiveram fratura de quadril por trauma mínimo recente. Reduz a incidência de fraturas vertebrais em 70% (com significativa redução em um ano), fraturas de quadril em 41% e fraturas não vertebrais em 25% em três anos.

Os efeitos colaterais dos bisfosfonados são semelhantes para todas as medicações orais e incluem dispepsia, esofagite e úlcera péptica. Há ainda relatos de osteonecrose de mandíbula (particularmente com uso intravenoso em pacientes com neoplasias), distúrbios visuais, além de fraturas atípicas (com uso por mais de 5 anos). O nível de risco de osteonecrose em pacientes sendo tratados para osteoporose é desconhecido, mas parece ser extremamente baixo por pelo menos cinco anos de uso (KHOSLA, 2007). Houve risco de desenvolvimento de fibrilação atrial para pacientes em uso de ácido zoledrônico quando comparado com placebo (1.3 *versus* 0.4 %); o risco com outros bisfosfonados é incerto. Para evitar ou minimizar alguns destes efeitos, é recomendado tomar a medicação em jejum pela manhã, com copo cheio de água, permanecer em jejum e sem deitar por pelo menos 30 minutos à uma hora. Para o uso das medicações venosas é importante checar a creatinina e administrar paracetamol ou dipirona antes da infusão, para evitar reação de fase aguda (artralgia, cefaléia, mialgia e febre). Estes sintomas ocorrem em 32% dos pacientes após a primeira dose, 7% após a segunda dose e 3% após a terceira dose.

b) Estrogênio/Terapia Hormonal

É aprovado pelo FDA para prevenção da osteoporose, alívio dos sintomas vasomotores e da atrofia vulvovaginal, associada à menopausa. Mulheres que não foram histerectomizadas requerem terapia hormonal que contenha progestinas, para proteção do endométrio. O WHI (*Woman's Health Initiative*) encontrou que cinco anos de terapia hormonal, reduz o risco de fraturas clínicas vertebrais e de quadril em 34% e outras fraturas osteoporóticas em 23%. O WHI revelou ainda aumento do risco de infarto do miocárdio, AVC, câncer de mama invasivo, embolia pulmonar e trombose venosa profunda durante cinco anos de tratamento com estrogênio equino conjugado e medroxiprogesterona. Análise posterior destes dados mostrou que não há aumento do risco cardiovascular em mulheres que iniciaram o tratamento dentro de 10 anos após a menopausa. No braço de reposição com apenas estrogênio não

houve aumento do risco de câncer de mama em 7.1 anos de tratamento. Outras doses e combinações de estrogênio e progestógenos não foram estudadas e, na ausência de dados comparáveis, estes riscos devem ser assumidos como semelhantes. Por este motivo a terapia hormonal deve ser iniciada na janela de oportunidade, na menor dose efetiva e menor duração necessária para atingir as metas de tratamento. Quando a terapia hormonal será iniciada exclusivamente para prevenção de osteoporose, o FDA recomenda considerar outros tratamentos aprovados em primeiro lugar.

c) Moduladores seletivos de receptores estrogênicos

O raloxifeno é aprovado pelo FDA para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Reduz o risco de fraturas vertebrais em 30% nos pacientes com fratura vertebral prévia e em 55% nos pacientes sem fratura vertebral prévia, após três anos. Está indicado para redução do risco do câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Não reduz o risco de doença coronariana. Aumenta o risco de trombose venosa profunda em grau semelhante ao observado com estrogênio. Também aumenta os fogachos em relação ao placebo.

d) Calcitonina

A calcitonina de salmão é aprovada pelo FDA para o tratamento da osteoporose em mulheres que estão há pelo menos 5 anos na pós-menopausa. É administrada através de spray nasal, 200UI uma vez ao dia. A administração subcutânea também está disponível. O efeito no risco de fratura da forma intranasal não foi definido em bula. É considerada segura com alguns relatos de rinite e, raramente, epistaxe.

e) Hormônio Paratireoideano (PTH 1-34, Teriparatida)

O hormônio paratireoideano é aprovado pelo FDA para tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e homens com alto risco de fratura. Também é aprovado em homens e mulheres com alto risco de fratura e osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticóide. É ainda indicado para aumentar a massa óssea de homens com osteoporose primária ou associada a hipogonadismo, que estiverem em alto risco de fratura. É um agente anabólico administrado por via

subcutânea diariamente. Na dose de 20 mcg dia, mostrou diminuir o risco de fraturas vertebrais em 65% e não vertebrais em 53% nos pacientes com osteoporose, após uma média de 18 meses de tratamento. Tem boa tolerância, com alguns pacientes relatando tonturas e câimbras nas pernas. Em virtude de aumentar o risco de osteossarcoma em ratos, os pacientes com risco aumentado para osteossarcoma (ex.: pacientes com doença de Paget) e aqueles com radiação prévia do esqueleto, metástases ósseas, hipercalcemia ou história de malignidade óssea, não devem receber tratamento com teriparatida. A segurança e eficácia da teriparatida não foram demonstradas para mais de dois anos de tratamento. É comum após uso da teriparatida, o uso de um agente anti-reabsortivo, como um bisfosfonado, para manter ou aumentar a DMO.

A terapia combinada, geralmente de um bisfosfonado com um não bisfosfonado, pode promover pequenos aumentos adicionais na DMO, quando comparado à monoterapia. Contudo o impacto das combinações no risco de fratura é desconhecido. O custo mais elevado e os potenciais efeitos colaterais podem não compensar os supostos ganhos.

NOF recomenda repetir a densitometria a cada dois anos, porém reconhece que em algumas situações há necessidade de repeti-la com uma frequência menor. As seguintes técnicas são usadas para monitorar a efetividade do tratamento:

a) DXA central: medida no quadril ou na coluna é o padrão ouro para avaliação seriada da DMO. Mudanças biológicas são pequenas quando comparadas ao erro inerente ao próprio teste. A interpretação de densitometrias seriadas depende da análise de pequenas mudanças além deste erro. A mudança significativa varia com o instrumento usado, a população de pacientes testada, o sítio de mensuração, a habilidade do técnico no posicionamento e análise do teste, e os intervalos de confiança utilizados. Mudanças de menos de 2-4% devem ser atribuídas ao erro de precisão inerente ao teste.

b) Tomografia Computadorizada Quantitativa: DMO trabecular da coluna pode ser usada para monitorar idade, doença e tratamento relacionados a mudanças da DMO em homens e mulheres. A precisão da aquisição e análise deve ser estabelecida com dados phantom e do paciente. Vale ressaltar que as medidas dos sítios periféricos pDXA, pQCT e QUS não respondem ao tratamento com a mesma

magnitude da coluna e quadril, não sendo indicadas para monitorar a resposta à terapia medicamentosa.

c) Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo: a diminuição destes marcadores após 3 a 6 meses de tratamento com antireabsortivos, ou o aumento após 1 a 3 meses de terapias anabólicas, tem sido preditivos de boa resposta da DMO, em estudos avaliando grandes grupos de pacientes. Em virtude do alto grau de variabilidade biológica e analítica na mensuração dos marcadores bioquímicos, mudanças individuais devem ser de grande magnitude para serem consideradas clinicamente significativas. Redução na variabilidade biológica pode ser obtida colhendo as amostras pela manhã, após jejum noturno e comparando com valores obtidos na mesma estação do ano.

4 DESENVOLVIMENTO

Para elaboração da dissertação foi realizada uma extensa revisão bibliográfica, realizada nos bancos de dados Pubmed/Medline, com artigos de 1990 até janeiro de 2013, utilizando os seguintes termos de busca principais: “*multiple sclerosis*”, “*bone mass*”, “*bone mineral density*”, “*bone health*”, “*osteoporosis*”, “*osteopenia*”, “*vitamin D*”, “*fracture*”. Também foram utilizadas algumas referências pertinentes ao tema, citadas pelos artigos encontrados através deste sistema de buscas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PREVALÊNCIA DE OSTEOPENIA, OSTEOPOROSE E FRATURAS NA EM

Cinco de seis estudos caso-controle mostraram que DMO é reduzida em pessoas com EM na coluna lombar (COSMAN et al., 1998; TUZUN et al., 2003; OZGOCMEN et al., 2005; TERZI et al., 2010) colo femoral (COSMAN et al., 1998; TUZUN et al., 2003; TERZI et al., 2010) e corpo inteiro (FORMICA et al., 1997). Nos estudos onde a densidade óssea média foi relatada, a DMO estava reduzida entre 3 e 28% no quadril nos pacientes com EM, enquanto na coluna os resultados variaram entre 6% de aumento a 23% de redução na DMO, comparada com os controles (COSMAN et al., 1998; TUZUN et al., 2003; OZGOCMEN et al., 2005; ZORZON et al., 2005). Apenas Zorzon e colaboradores (2005) não encontraram redução na DMO na coluna ou quadril, porém analisaram um grupo de pacientes com baixos níveis de incapacidade e EDSS médio <3 (o EDSS é uma escala de avaliação da incapacidade na EM, cujo cálculo está demonstrado no ANEXO B). Nos estudos sem grupo controle, que compararam a DMO de pessoas com EM com valores de referência populacional para idade e sexo, denominado Z-score, o quadro foi de redução da DMO na coluna e quadril (NIEVES et al., 1994; SCHWID et al., 1996; DOVIO et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004). Os dois estudos que relataram Z-score positivo incluíram pacientes com baixo grau de incapacidade (EDSS médio < 3.1) (MOJTAHEDI et al., 2008; SHUHAIBAR et al., 2009).

Algumas incertezas existem se a região femoral ou vertebral é afetada de forma diferente, sofrendo maior perda óssea nos pacientes com EM. No estudo de Nieves e colaboradores (1994) a DMO vertebral foi afetada em menor grau que a DMO femoral. Z-score em torno de -1.0 foi relatado no sítio vertebral, enquanto Z-score de -1.6 foi encontrado no quadril (COSMAN et al., 1998). Contudo, em outro pequeno estudo com 31 mulheres pós-menopausa e homens com média de idade de 38.2, comparados com controles pareados por idade, pacientes com EM tiveram DMO significativamente mais baixas em L2-L4 e trocanter femoral, mas não no colo do fêmur. O Z-score médio em L2-L4 foi de -0.98 (-2.9 a 1.3) comparado com -0.06 (-1.8 a 2.5) para o grupo controle ($p=0.001$). O Z-score médio no trocanter femoral foi de -0.67 (-2.5 a 1.5) comparado com 0.2 (-1.4 a 3.1) para o grupo controle ($p=0.001$) (OZGOCMEN et al., 2005). De forma geral, o grau de redução na DMO

em pessoas com EM é maior no quadril do que na coluna lombar (NIEVES et al., 1994; SCHWID et al., 1996; COSMAN et al., 1998; DOVIO et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004).

Um achado consistente foi uma forte correlação negativa entre o nível de incapacidade, medido pelo EDSS e o conteúdo mineral ósseo total, a DMO da coluna lombar e do colo femoral, sendo maior a correlação com este último. Terzi e colaboradores (2010) encontraram uma significativa correlação negativa entre a duração da EM e a DMO em coluna lombar e o colo femoral. A meta-análise dos estudos usando o Z-score, mostrou uma média do colo femoral de -0.85 (95% IC - 1.32 a -0.38) e um Z-score lombar médio de -0.38 (95% IC -0.8 a 0.004).

A composição corporal parece ter uma importante influência na DMO. Em pacientes sem EM, há uma forte correlação entre os níveis de atividade física e massa muscular, assim como a massa muscular e a DMO (PROCTOR et al., 2000). Estes achados tem sido semelhantes na EM, onde estudos caso-controle não mostraram diferenças na massa muscular em pacientes deambulantes com EM e controles saudáveis (FORMICA et al., 1997; LAMBERT; LEE; EVANS, 2002), porém há redução significativa na massa muscular em pacientes que não deambulam (FORMICA et al., 1997). A massa muscular teve uma correlação fortemente negativa com o EDSS (FORMICA et al., 1997) e foi um preditor independente da DMO (FORMICA et al., 1997; MOJTAHEDI et al., 2008).

A menor massa óssea na EM parece envolver ambos os sexos. Em um estudo com 80 pacientes femininas em comparação a uma população de referência hígida mostrou que a DMO foi significativamente reduzida, provavelmente secundária à deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário (NIEVES et al., 1994). De forma semelhante, uma avaliação de 40 pacientes masculinos (média de idade de 51.2 anos) revelou DMO reduzida em 80% dos pacientes (42.5% com osteopenia e 37.5% com osteoporose). Entre estes, 21% tiveram fraturas vertebrais, de costelas ou de extremidades. A análise de regressão linear multivariada indicou que o EDSS e o IMC foram importantes fatores associados com baixa DMO em colo femoral. Não houve clara associação entre a terapia com glicocorticóide intravenoso e a DMO (WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004).

As taxas anuais de perda óssea no colo femoral em homens e mulheres com EM foram de 3 a 6 vezes maiores do que os controles, havendo uma associação significativa do EDSS inicial e a taxa anual de perda óssea por um período de dois

anos (COSMAN et al., 1998). Na coluna lombar, a taxa anual de perda em mulheres, mas não em homens, foi maior do que nos controles (COSMAN et al., 1998). Em pessoas ativas fisicamente, com EM e em uso de doses baixas contínuas de corticóides, o EDSS correlacionou-se com o CTX (*C-terminal collagen cross-links*), que foi significativamente elevado apenas em pacientes com EDSS > 5.5 (STEPAN et al., 2004).

Pacientes com a forma progressiva da EM parecem ter osteoporose mais grave do que aqueles com a forma surto-remissão. Um estudo mostrou que o conteúdo mineral ósseo corporal total foi menor em pacientes com a forma primariamente progressiva, comparado com a secundariamente progressiva e surto-remissão (NIEVES et al., 1994). Outro grupo encontrou menor DMO em pacientes com EM secundariamente e primariamente progressiva quando comparado com a forma surto-remissão (WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004). Isto deve refletir mais uma diferença na incapacidade do que no tipo de EM.

Estudos caso-controle sugerem um aumento da taxa de fratura em pacientes com EM. No estudo de Sibley e colaboradores (1991) um gráfico mostrou aproximadamente metade da incidência de fratura no grupo controle comparado com o grupo com EM. Outro estudo caso controle registrou o auto-relato de fratura, na ausência de trauma importante e ocorrendo acima de 35 anos, em 22% dos 54 pacientes com EM, com EDSS médio de 6.2 comparado com apenas 2% de 49 controles hígidos (COSMAN et al., 1998). Um recente estudo longitudinal baseado numa coorte populacional, usando o *UK General Practice Research Database*, comparou número de fraturas em 5.665 pessoas com EM e controles hígidos, encontrando um aumento de 1.2 no risco de qualquer fratura na EM. O risco de fraturas de quadril foi de 2.8 (BAZELIER et al., 2012). Um estudo usando o *North American Research Committee on Multiple Sclerosis* (NARCOMS) analisou dados que mostraram que 25% dos 9346 participantes, com média de idade de 53.6 anos, tinham baixa massa óssea, enquanto 15% dos sujeitos tinham história de fraturas depois dos 13 anos de idade. Entre estes, que relataram fraturas, 46.2% informaram múltiplas fraturas, 35.2% fraturas de punho, 11.1% fraturas vertebrais e 7.4% fraturas de quadril. Além disso, 15.1% dos participantes tinham um fator de risco clínico para fratura (exceto idade), 25% tinham dois fatores e 57.7% tinham três ou mais fatores. Mais de 50% dos sujeitos que fraturaram relataram tomar suplementos

de cálcio, 68.8% relataram tomar vitamina D ou multivitamínico contendo vitamina D, e 22.5% relataram uso de bisfosfonado (MARRIE et al., 2009).

A incidência de fraturas durante o curso da EM foi descrita em alguns estudos (SIBLEY et al., 1991; TROIANO et al., 1992; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; LOGAN et al., 2008; MARRIE et al., 2009). Logan e colaboradores (2008) usaram o *Veterans Health Administration (VHA) National Spinal Cord Dysfunction Register* para identificar retrospectivamente registros de fraturas não axiais em pessoas com EM (n=1.700) e lesão medular por trauma (n=6.132). Por um período de nove anos a coorte com EM registrou um total de 219 fraturas não axiais, gerando uma taxa anual de incidência de fratura de 1.43% (LOGAN et al., 2008). O estudo caso controle prospectivo de Sibley e colaboradores (1991) acompanhou 170 pessoas com EM e EDSS médio de 6.5 em intervalos mensais por uma média de 5.2 anos. Durante este período um total de 55 fraturas foram registradas, gerando uma incidência de fratura anual de 6.2%. Troiano e colaboradores (1992) entrevistaram e revisaram os relatos de séries de 103 pacientes com EM tratados com corticosteróides. O número de fraturas ocorrido durante os anos de tratamento com corticóide (média de 7.1 anos) foi registrado. Do total de 103, 26 pacientes tiveram uma soma de 30 fraturas, o que gera uma taxa anual de incidência de fratura de 3.2%. Weinstock-Guttman e colaboradores (2004) analisaram 40 pacientes masculinos com uma duração média de EM de 17 anos e EDSS médio de 5.8. Oito pacientes tiveram nove fraturas após o diagnóstico de EM, com uma taxa de incidência anual de fratura de 1.3%.

Houve algumas limitações nos estudos citados que podem ter subestimado a real incidência de fraturas em pacientes com EM. A população do VHA estudada por Logan e colaboradores (2008) não pode ser generalizada para uma população de não veteranos, na qual é provável ter um percentual maior de mulheres com EM. A limitação de outros estudos (TROIANO et al., 1992; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; MARRIE et al., 2009) foi a confiabilidade do auto-relato de fraturas por pessoas com EM, que podem apresentar déficits cognitivos, subestimando o relato de fraturas. Além disso, diferenças no estilo de vida entre pessoas com EM e controles podem resultar em baixa exposição ao trauma nos pacientes com EM, tendendo a reduzir a incidência de fraturas.

5.2 COMPROMETIMENTO DA MARCHA E IMOBILIDADE

Alguns autores examinaram a relação entre osteoporose e imobilização em doenças neurológicas em que há déficits progressivos ou surtos, acarretando perda óssea, como a EM. A redução da mobilidade tem sido implicada como um importante fator na perda óssea de pacientes com EM e parece influenciar especialmente a DMO do fêmur (TUZUN et al., 2003). A imobilização devido a paralisias motoras originadas de lesões do sistema nervoso central contribui para alterações, que são: a falta da carga normal aplicada sobre o osso quando em posição ortostática e o reduzido número e intensidade das contrações musculares. Uma forma grave de EM pode resultar em dependência de cadeira de rodas, sendo equivalente a uma paraplegia, porém outro paciente pode ter uma marcha apropriada usando uma órtese, ou ainda pode estar acamado e restrito ao leito. Estas situações resultam em uma variável redução das forças compressivas no osso, frequentemente realizadas numa posição ereta. A redução do estresse mecânico ao osso inibe a formação de osso mediada pelos osteoblastos e acelera a reabsorção mediada pelos osteoclastos, levando ao que é denominada osteoporose por desuso (TAKATA; YASUI, 2001), já que o primeiro fator para a ativação da estrutura óssea é a sustentação do próprio peso. A imobilização, em geral, leva à osteoporose por desuso, evidenciada pelo aumento da excreção urinária de cálcio e redução da DMO.

O aumento da perda óssea pela imobilização é uma complicação bem reconhecida em pacientes que sofreram lesão de medula espinhal com tetraplegia (JIANG; DAI; JIANG, 2006; BUBBEAR et al., 2010), em pacientes restritos ao leito, ou em astronautas (TAKATA; YASUI, 2001), enquanto a perda óssea localizada é bem documentada em pacientes com desuso regional como, por exemplo, após fratura. A imobilização causa uma perda óssea progressiva em uma taxa semelhante à osteoporose causada pela deficiência estrogênica, porém para uma mesma proporção de perda óssea, o desuso causa mais deterioração estrutural e de propriedades mecânicas que a deficiência estrogênica (BROUWERS et al., 2009). Estudos mostram que o adelgaçamento cortical e o substancial declínio da densidade de osso trabecular são responsáveis pelo aumento da fragilidade óssea (MODLESKY et al., 2004; MODLESKY et al., 2005; SLADE et al., 2005). A redução do estresse mecânico durante a imobilização resulta em uma importante ruptura da

rede de osteócitos, por um aumento da apoptose destes. Osteócitos representam 95% de todas as células ósseas e formam um sistema mecanosensorial, que é baseado numa rede tridimensional de osteócitos intimamente interconectados e sepultados na matriz óssea mineralizada (ROCHEFORT; PALLU; BENHAMOU, 2010). A ruptura deste sistema afeta provavelmente muitos aspectos da homeostase óssea, como a mecanosensibilidade, a mecanotransdução e unidades multicelulares básicas responsáveis pelo remodelamento ósseo (TATSUMI; ISHII; AMIZUKA et al., 2007). A apoptose dos osteócitos induzida pela imobilização é seguida pela osteoclastogênese e aumento da reabsorção óssea (AGUIRRE; PLOTKIN; STEWART, 2006). Enquanto os mecanismos moleculares da osteoporose por desuso não estão completamente esclarecidos, evidências recentes sugerem que a ausência de sobrecarga mecânica causa uma suprarregulação do gene *Sost* nos osteócitos e aumento dos níveis de esclerostina (produto do gene *Sost*) (LIN; JIANG; DAI, 2009). A esclerostina é responsável pela inibição da sinalização in vivo do Wnt/beta-catenina e pela supressão da viabilidade dos osteoblastos e osteócitos. Interessantemente, ratos deficientes em esclerostina são resistentes à perda óssea induzida pela imobilização (LIN; JIANG; DAI, 2009). De forma semelhante, a administração de um anticorpo neutralizador da esclerostina resulta em um dramático aumento na formação óssea e uma diminuição da reabsorção óssea, levando a um aumento da massa cortical e trabecular ósseas (TIAN et al., 2011). Osteócitos também são necessários para guiar a remodelação óssea, evitando o acúmulo de micro-danos, que poderiam resultar em uma falência óssea completa. Recentemente Waldorff e colaboradores (2010) mostraram que a apoptose do osteócito pode ser insuficiente para reparar micro-danos, sem a estimulação promovida pela carga fisiológica.

A EM afeta várias funções neurológicas e a maioria dos pacientes com EM tem força muscular anormal, equilíbrio prejudicado e controle da marcha que leva a quedas frequentes, (CAMERON; LORD, 2010; ÇAKT; NACIR; GENÇ, 2010) o que combinado à diminuição de massa óssea, acarreta aumento na frequência de fraturas. A perda do equilíbrio é geralmente um sintoma inicial da EM, sendo demonstrado que mudanças no controle postural, na maioria dos pacientes com EM, são provavelmente o resultado de condução proprioceptiva aferente lentificada na medula espinhal (CAMERON; LORD, 2010). Desuso, alterações inflamatórias, tratamento com corticóides e deficiência de vitamina D podem contribuir para a

fraqueza e perda de força muscular, levando a quedas frequentes, sendo o grau de comprometimento motor associado à taxa de fratura. Em uma escala de 4 graus, variando de comprometimento motor pequeno a grave, os maiores riscos de fraturas foram encontrados nos dois graus intermediários, correspondendo a algum ou moderado comprometimento motor. Pacientes com comprometimento mais graves são menos expostos ao risco de quedas e consequentemente de fraturas (LOGAN et al., 2008). Por outro lado, a espasticidade é considerada por muitos autores como um fator profilático para o osso. Está bem estabelecido que a contração muscular voluntária é efetiva na prevenção da osteoporose (ENGELKE; KEMMLER; LAUBER, 2006; KRAEMER, 1992). Espasmos musculares e tensão muscular na presença de espasticidade podem imprimir força nos ossos. Isto provavelmente exerce um papel regulatório na manutenção da DMO. Pacientes sem espasticidade frequentemente apresentam mais fraturas. Entretanto, espasticidade excessiva pode causar fraturas por movimentos descontrolados dos membros. Sendo assim, a espasticidade provavelmente tem dois efeitos no osso: em baixo grau benéfico e em alto grau pode ser prejudicial (PANIN; GORDAY; PAUL, 1971; RAMNEMARK; NYBERG; LORENTZON, 1999).

A duração e o grau da incapacidade motora parecem ser os principais fatores na patogênese da osteoporose secundária em pacientes com EM. Um achado consistente foi a forte correlação negativa entre o nível de incapacidade medido pelo EDSS e o conteúdo mineral ósseo corporal total (FORMICA et al., 1997), a DMO lombar (WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; TERZI et al., 2010) e a DMO do colo femural (WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; OZGOCMEN et al., 2005; ZORZON et al., 2005; HOTERMANS et al., 2006; EL GHONOEIMY et al., 2009; TERZI et al., 2010), sendo mais forte a correlação com este último. Terzi e colaboradores (2010) encontraram uma correlação negativa significativa entre a duração da EM e a DMO lombar e do colo femural. Uma meta análise dos estudos usando os Z-scores disponíveis encontrou um Z-score médio de colo femural de -0.85 (95% de IC -1.32 a -0.38) e um Z-score lombar médio de -0.38 (95% IC -0.8 a 0.04). Houve uma significativa associação entre o EDSS inicial e a taxa anual de perda óssea durante um período de 2 anos (COSMAN et al., 1998). O EDSS se correlacionou com o CTX (*C-terminal collagen cross-links*), estando significativamente elevado em pacientes com EDSS > 5.5 (STEPAN et al., 2004). O

achado de DMO reduzida na EM é semelhante ao visto em outras doenças incapacitantes, como lesão de medula (SABO et al., 2001; SLADE et al., 2005; JIANG; DAI; JIANG, 2006) e AVC (DEL et al., 1996; PANG et al., 2005; JORGENSEN et al., 2000), onde há uma correlação entre a DMO e o grau de imobilidade. O padrão de perda óssea vista na EM, isto é, maior no colo femoral do que na coluna lombar, é comparável ao da lesão medular espinhal (JIANG; DAI; JIANG, 2006), sendo a redução da sobrecarga fisiológica e a atrofia dos músculos do quadril uma possível explicação para este achado. A coluna, por sua vez, está sujeita à sobrecarga pelo tronco e músculos dorsais, mesmo na posição sentada, e ainda acumula alterações degenerativas ao longo do tempo, fatores que contribuem para a elevação da DMO medida por DXA. De forma semelhante, pacientes hemiplégicos mostram uma significativa perda de DMO, tanto em osso cortical quanto trabecular, no antebraço, no colo e trocanter do quadril parético (LAZOURA; GROUMAS; ANTONIADOU, 2008).

O conteúdo mineral total ósseo foi mais alto em pacientes com capacidade de deambulação preservada ($EDSS \leq 6.5$), comparados com pacientes que não deambulavam ($EDSS \geq 7.0$) (NIEVES et al., 1994; FORMICA et al., 1997). Em pacientes masculinos uma correlação inversa foi observada entre DMO e EDSS (correlação com DMO femoral e vertebral) e diretamente positiva também entre DMO e IMC (correlação apenas com DMO femoral). Foi demonstrado que o EDSS e o IMC avaliados dois anos antes do estudo puderam ser usados como indicadores futuros de baixa DMO (WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004).

Uma correlação significativa entre a duração da doença e a DMO do quadril foi estabelecida. Entretanto, é difícil atribuir isto isoladamente à imobilidade. A EM é uma doença progressiva e quanto maior o tempo de doença, maior tende a ser o comprometimento. Contudo, se a osteoporose for resultado do processo de doença *per si*, ela também poderia ser mais observada com o aumento da duração da doença. Adicionalmente, a idade pode também ter um efeito confundidor, sendo este aspecto pouco comentado nos estudos. Além disso, a alta proporção de pacientes que deambulam e tem perda óssea, sugere fatores não mecânicos adicionais envolvidos (COSMAN et al., 1998).

5.3 INFLUÊNCIA DOS GLICOCORTICÓIDES

Glicocorticóides são a principal causa de osteoporose secundária (CANALIS; BILEZIKIAN; ANGELI, 2004; CANALIS; MAZZIOTTI; GIUSTINA, 2007; LAKATOS; NAGY; KISS, 2000; MAZZIOTTI; ANGELI; BILEZIKIAN, 2006). O excesso de glicocorticóides causa um rápido e significativo dano à qualidade óssea. Sabemos que os glicocorticóides agem diretamente no osso, principalmente através da linhagem estromal/osteoblástica e em altas concentrações afetam a diferenciação, sobrevivência e função destas células, causando uma mudança da diferenciação dos precursores do osteoblasto em adipócitos; induzindo apoptose dos osteoblastos maduros; e inibindo a síntese e secreção de componentes ósseos (MANALOGAS, 2000; PEREIRA; DELANY; CANALIS, 2002). Adicionalmente, os glicocorticóides estimulam os osteoclastos e a reabsorção óssea (WEINSTEIN; CHEN; POWERS, 2002). De fato, os glicocorticóides podem aumentar a sinalização pró-reabsortiva de IL-6, assim como aumentar a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa β (RANK L) e diminuir a expressão do elemento neutralizante solúvel deste receptor, a osteoprotegerina, em células osteoblásticas e estromais (DOVIO; PERAZZOLO; SABA, 2006). Além disso, os glicocorticóides podem diminuir diretamente a apoptose de osteoclastos maduros (JIA et al., 2006); reduzir a absorção intestinal de cálcio e aumentar a excreção renal de cálcio (ADLER; ROSEN, 1994).

Glicocorticóides são frequentemente usados para controle dos surtos de EM. O tratamento por via oral em pacientes com EM pode aumentar o risco da osteoporose. Estudos epidemiológicos mostraram que o risco de fratura aumenta rapidamente após o início de corticóide oral e tem relação com a dose e duração da exposição (VAN STAA; LEUFKENS; ABENHAIM, 2000). Doses baixas de 2.5-5.0 mg de equivalente de prednisolona por dia podem estar associadas com um aumento de 2.5 em fraturas vertebrais e um risco maior ainda para doses mais altas e uso prolongado (VAN STAA; LEUFKENS; COOPER, 2002). A perda óssea devido ao tratamento com glicocorticóide é exagerada durante os primeiros 12 meses, porém mais gradual e contínua nos anos subsequentes. Contudo, o risco de fratura retorna ao nível de base após a descontinuação do tratamento com corticóide oral (VESTERGAARD; REJNMARK; MOSEKILDE, 2008). O mecanismo de osteoporose em pacientes tratados com glicocorticóides é complexo (WEINSTEIN, 2010).

Entretanto, a contribuição de outros fatores de risco, como insuficiência de vitamina D e a incapacidade física podem confundir a avaliação dos efeitos ósseos dos glicocorticóides nos pacientes com EM.

A evidência dos glicocorticóides sendo primariamente responsáveis pela osteoporose em pacientes com EM é controversa. Marcadores de formação óssea estão agudamente reduzidos após a administração dos glicocorticóides em pacientes com EM (COSMAN et al., 1994). Dois estudos mostraram correlação entre o uso de corticóide e a DMO específica do trocanter femoral $r = -0.38$ $p = 0.03$ (OZGOCMEN et al. 2005) e $r = -0.34$, $p = 0.039$ (WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004). Contudo, outro estudo não encontrou relação estatisticamente significativa (COSMAN et al., 1998). Outros dois estudos encontraram que a DMO foi maior entre os pacientes tratados com corticóides (NIEVES et al., 1994; SCHIWID et al., 1996). Em um deles, esta relação desapareceu quando uma análise multivariada com inclusão de idade foi realizada (NIEVES et al., 1994). No outro, quando os pacientes foram separados naqueles com EDSS maiores ou iguais a 5.5 e naqueles com EDSS menores que 5.5, o grupo com menor incapacidade mostrou um ganho médio de 2.9% na DMO, enquanto o grupo de maior incapacidade perdeu 1.6%, $p = 0.04$ (SCHWID et al., 1996). Sendo assim, estes estudos indicam que a idade e a incapacidade contribuem significativamente para a osteoporose em pacientes com EM e não o uso de glicocorticóides.

Em outro estudo comparando pacientes tratados com altas doses de metilprednisolona regular com aqueles tratados apenas nos surtos, altos níveis de osteopenia (embora não osteoporose) estavam presentes nos pacientes tratados apenas nos surtos, comparando com aqueles tratados com pulsos regulares (ZORZON et al., 2005). Os autores sugeriram que isto pode indicar um papel mais significativo da diminuição da mobilidade que do tratamento com glicocorticóides. Contudo, este efeito foi mantido quando a população foi restrita àqueles com EDSS menor que 5.0. Os autores sugeriram que isto também implica o processo inflamatório da EM como etiologia da osteoporose nesta coorte (ZORZON et al., 2005). Sendo assim, entre pacientes com EM, os fatores promotores da osteoporose parecem também resultar da doença crônica.

Os regimes de corticóide usados nos estudos revisados foram mais intensivos que a dose padrão de 1g de metilprednisolona intravenosa diariamente por três dias, o qual é o tratamento comumente recomendado para os surtos. Cinco

estudos avaliaram o efeito de um único curso de corticosteróides (SCHWID et al., 1996; COSMAN et al., 1994; COSMAN et al., 1998; ARDISSONE et al., 2002; DOVIO et al., 2004) com esquemas de metilprednisolona venosa diários variando de 3 a 14 dias, seguido por prednisolona oral 60 a 80 mg diariamente, reduzindo progressivamente em 3 a 4 semanas (COSMAN et al., 1994; SCHWID et al., 1996; COSMAN et al., 1998). Três estudos examinaram o efeito de pulsos regulares mensais ou a cada quatro meses (STEPAN et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; ZORZON et al., 2005).

Metilprednisolona intravenosa suprimiu profundamente a formação óssea, assim como aumentou a reabsorção. Há efeitos ósseos e renais dentro de horas da administração, como a rápida diminuição da osteocalcina (COSMAN et al., 1994; ARDISSONE et al., 2002; DOVIO et al., 2004), P1NP (*Procollagen Type 1 N-Terminal Propeptide*) (DOVIO et al., 2004) e do fosfato sérico (COSMAN et al., 1994; ARDISSONE et al., 2002), com o nadir em 3 dias. O efeito no fosfato sugere uma mudança aguda na reabsorção tubular renal. O aumento no CTX (DOVIO et al., 2004) e no cálcio urinário (COSMAN et al., 1994; ARDISSONE et al., 2002; DOVIO et al., 2004), ambos com pico em torno de 10 dias, refletem um aumento na reabsorção óssea. O mecanismo para este aumento na reabsorção óssea após o corticóide venoso é desconhecido, mas pode ser devido a um efeito direto nos osteoclastos ou na sinalização dos osteoblastos para os osteoclastos (DOVIO et al., 2004), ou ainda secundário ao aumento do PTH (COSMAN et al., 1994). Noventa dias após um curso inicial de 10 dias de metilprednisolona venosa, todos os marcadores de *turnover* ósseo estavam aumentados, sugerindo que este estado de alto *turnover* resulta na síntese reparadora de osso (DOVIO et al., 2004).

Estes achados sugerem que a administração intermitente de corticóide tem menos efeito negativo no osso que a terapia contínua. Dois estudos prospectivos, nos quais pacientes com EM receberam pulsos repetidos de metilprednisolona venosa, não demonstraram evidência de perda óssea em 6 (DOVIO et al., 2004) ou 12 meses (BERGH et al., 2006). Em um terceiro estudo, Schwid e colaboradores (1996) não evidenciaram perda óssea em um grupo de 17 pacientes seguidos por 6 meses, embora no grupo que não deambulava houve perda de 1.6% da DMO em colo femoral, enquanto pacientes com capacidade de deambulação tiveram ganho de 2.9% na DMO do colo femoral. Foi observado que o padrão de perda óssea visto foi mais típico de imobilidade do que do uso de glicocorticóide, já que a DMO da

coluna aumentou em ambos os grupos (SCHWID et al., 1996). Em estudos transversais que analisaram pacientes expostos a pulsos de esteróides por uma média de aproximadamente 11 anos, não houve correlação significativa entre a dose cumulativa de esteróides e a DMO total, da coluna lombar ou do colo femoral (NIEVES et al., 1994; COSMAN et al., 1998; TUZUN et al., 2003; ACHIRON et al., 2004; STEPAN et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; ZORZON et al., 2005; HOTERMANS et al., 2006; MOJTAHEDI et al., 2008; EL-GHONEIMY et al., 2009; SHUHAIBAR et al., 2009; STEPHENSEN et al., 2010; TERZI et al., 2010). Apenas dois estudos transversais encontraram perda óssea supostamente relacionada ao uso de corticóides. Formica e colaboradores (1997) encontraram um déficit no conteúdo mineral ósseo corporal total apenas em pacientes com comprometimento da deambulação, que poderia estar relacionado a uma redução da massa magra. A duração da terapia com glicocorticóides foi o principal determinante da redução da massa magra, embora isto não tenha sido relacionado de forma independente ao conteúdo mineral ósseo corporal total. Ozgocmen e colaboradores (2005) encontraram que a dose cumulativa de glicocorticóide estimada (extraída na anamnese) correlacionou-se negativamente com a DMO do trocanter femoral, embora não houvesse correlação com o colo femoral, o triângulo de Ward ou a coluna lombar.

Os estudos disponíveis, até então, mostraram que o uso dos corticóides não afeta adversamente a taxa de perda óssea, a DMO ou a ultrassonografia de calcâneo, embora ainda faltem dados prospectivos de longo prazo. Contudo, o achado é consistente quando avaliamos os diferentes regimes e duração de tratamento (NIEVES et al., 1994; COSMAN et al., 1998; TUZUN et al., 2003; ACHIRON et al., 2004; DOVIO et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2004; ZORZON et al., 2005; BERGH et al., 2006; HOTERMANS et al., 2006; MOJTAHEDI et al., 2008; EL-GHONEIMY et al., 2009; SHUHAIBAR et al., 2009; STEPHENSEN et al., 2010; TERZI et al., 2010), sugerindo que o efeito transitório negativo dos pulsos de corticóides no metabolismo ósseo, são contrabalanceados por um efeito benéfico de permitir que os pacientes com EM permaneçam movimentando-se ativamente.

Frediani e colaboradores (2004) relataram uma similar ausência de efeito adverso dos pulsos de corticóides na DMO de pacientes com artrite reumatóide. Pulsos de metilprednisolona a cada 76 dias por 12 meses, com dose cumulativa de 18.9 g não geraram perda óssea significativa, enquanto aqueles que tomaram doses

diárias orais de metilprednisolona, com dose cumulativa de 3.06 g, experimentaram perda óssea significativa em coluna lombar e quadril. No estudo em que os pacientes foram tratados com baixas doses de prednisolona por uma duração média de 6.2 anos (dose média de 7.3 mg) não houve correlação entre a perda óssea e a duração do tratamento, a dose média ou total do corticóide. Contudo, o estudo não incluiu um grupo controle de pacientes não tratados com corticóides (STEPAN et al., 2004).

A falta de efeito dos corticóides na DMO não necessariamente implica em baixo risco de fratura, já que estudos em usuários de corticóides sem EM mostraram que fraturas ocorrem com DMO mais alta que em não usuários de corticóides, implicando em um efeito na qualidade óssea (VAN STAA et al., 2003). Um elevado risco de fratura pode também ser mediado por um aumento no risco de quedas, que tem sido associado ao uso crônico de corticóides (VAN STAA et al., 2005). A dose diária de prednisolona associada com uma elevação do risco de fratura foi de 2.5 mg/dia ou mais em um estudo (VAN STAA; LEUFKENS; ABENHAIM, 2000) e de 10 mg/dia em outro, após ajustamento para fatores confundidores (VESTEERGAARD; REJNMARK; MOSEKILDE, 2008), sugerindo que a dose de 7.3 mg/dia para pacientes com EM, do estudo citado acima, pode não ser inócua (STEPAN et al., 2004). O pronto aumento do risco de fratura seguido ao início do uso de corticóides é dependente da dose diária e é visto dentro de 2 a 3 meses com doses acima de 7.5 mg/dia (VAN STAA; LEUFKENS; COOPER, 2002; VESTEERGAARD; REJNMARK; MOSEKILDE, 2008). A interrupção do uso de corticóides leva a uma normalização do risco de fraturas dentro de 12 meses (DE VRIES et al., 2007; VESTEERGAARD; REJNMARK; MOSEKILDE, 2008). A dose cumulativa de corticóides é mais indicada para avaliar o impacto do uso intermitente de corticóides no risco de fratura (VAN STAA; LEUFKENS; COOPER, 2002). Não há dúvidas de que o risco de fratura do uso intermitente de corticóides é bem menor que do uso contínuo. Em um estudo envolvendo pacientes com doença inflamatória intestinal, doença pulmonar obstrutiva crônica e artrite, doses altas de corticóide, usadas intermitentemente, tiveram pouco efeito no risco de fratura com doses cumulativas baixas (< 1 g), mas o risco de fratura dispara com doses cumulativas mais altas (DE VRIES et al., 2007).

A preocupação com o risco de fratura em pacientes com EM é sustentada por dados do GPRD (*General Practice Research Database*), que demonstram um

risco de fratura de 1.8 (95% IC, 1.4-2.4) em usuários de corticóides (BAZELIER et al., 2012). Houve uma forte relação com a dose diária, sendo o risco de 1.1 para doses < 7.5 mg de equivalente de prednisolona. Estes resultados não foram ajustados para o nível de incapacidade, então mais dados são necessários antes de firmar alguma conclusão definitiva sobre este tema.

5.4 FATORES RELACIONADOS À VITAMINA D

O papel da vitamina D na homeostase óssea é bem conhecido. Este é principalmente mediado pela ação no epitélio intestinal aumentando a absorção de cálcio e fósforo; nos osteoblastos e osteoclastos mobilizando cálcio; e na glândula paratireóide reduzindo a secreção de PTH (TACHER; CLARKE, 2011). Mais recentemente, tem sido evidenciado um papel secundário de controle do crescimento da placa epifisária, agindo diretamente em osteoblastos e condrócitos (ST-ARNAUD, 2008). Um estado de baixa vitamina D, oriunda de ingesta inadequada e, principalmente, baixa exposição solar, contribui para má absorção do cálcio. Hiperparatireoidismo secundário pode desenvolver-se e contribuir para o desbalanço no remodelamento ósseo e perda óssea nos pacientes com EM. Além disso, pacientes com EM tratados com glicocorticóides estarão em grande risco de desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea e, por conseguinte, mais susceptíveis ao desenvolvimento de osteoporose por deficiência ou insuficiência de vitamina D.

Há evidências de estudos observacionais e ensaios clínicos de que a hipovitaminose D é fator predisponente para várias doenças crônicas. Em adição às doenças esqueléticas, a deficiência de vitamina D é associada com aumento do risco de malignidades, particularmente de cólon, mama e próstata; doenças inflamatórias e auto-imunes crônicas (ex. diabetes melito tipo I, doença inflamatória intestinal e esclerose múltipla), assim como doenças metabólicas (síndrome metabólica e hipertensão) (HOLICK, 2010). Ingesta adequada de vitamina D, baixas latitudes, aumento da exposição solar e altos níveis séricos de vitamina D, têm sido todos associados a um risco diminuído de EM (ASCHERIO; MUNGER; SIMON, 2010).

A patogênese da EM parece envolver susceptibilidade genética e fatores de risco ambientais, como deficiência de vitamina D e infecção por Epstein-Barr vírus (HAWKES, 2005; KANTARCI; WINGERCHUK, 2006; HOLMOY; HESTVIK, 2008; KAMPMAN; BRUSTAD, 2008; PUGLIATTI et al., 2008). Contudo, nenhuma explicação coesa existe sobre como fatores ambientais interagem para induzir uma resposta auto-imune neurodegenerativa. Atividades com exposição solar na infância e adolescência estão associadas à redução do risco de EM e a suplementação com óleo de fígado de bacalhau pode ser protetora quando a exposição solar é menor, sugerindo que tanto o clima quanto à dieta podem interagir, modificando o risco de EM em níveis populacionais (KAMPMAN; WILSGAARD; MELLGREN, 2007). Um importante efeito benéfico da luz solar ultravioleta é a sua contribuição para a síntese cutânea de vitamina D, um hormônio crucial para a saúde óssea, com efeitos protetores para o desenvolvimento do raquitismo, osteomalácia, osteoporose, esclerose múltipla e diversos tipos de câncer, como os já citados (PONSONBY; MCMICHAEL; VAN DER MEI, 2002; HOLICK, 2005; PETERLIK; CROSS, 2006; ALPERT; SHAIKH, 2007; ASCHERIO; MUNGER, 2007; NORVAL et al., 2007; ADORINI; PENNA, 2008; ASCHERIO; MUNGER, 2008; KIMLIN, 2008). Após a hidroxilação no fígado em 25-hidroxivitamina D (25-OH D₃) e no rim em 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 OH₂ D₃), esta pode se ligar ao receptor de vitamina D mediando vários processos (LIPS, 2006). Várias células envolvidas nas respostas imunes como macrófagos, células dendríticas, células T e B, expressam receptor de vitamina D e podem tanto produzir quanto responder a 1,25 (OH)₂ D₃. Evidências experimentais indicam que a 1,25 (OH)₂ D₃ pode aumentar a função das células T supressoras que mantêm a auto-tolerância a antígenos próprios órgão-específicos (HAYES et al., 2003) e pode ser benéfica para doenças auto-imunes TH1 mediadas como a EM (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007; MATTNER et al., 2000). Estudos *in vitro* e em animais, utilizando um modelo experimental de encefalomielite auto-imune (PEDERSEN et al., 2007), mostraram que a vitamina D inibe processos pró-inflamatórios, através da supressão de células imunes com atividade aumentada (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007; MATTNER et al., 2000).

Associações genóticas sustentam um papel para o gene do receptor da vitamina D (VDR) modulando o risco do desenvolvimento de EM. Polimorfismos no VDR têm importantes efeitos na função e metabolismo da vitamina D e devem ser avaliados em estudos de vitamina D e EM (SMOLDERS et al., 2009). Uma

associação de alguns genótipos de VDR com osteoporose e EM tem sido descritos (FUKASAWA et al., 1999; BAN; TANIYAMA, 2000). Os dados sugerem que o envolvimento do gene VDR no risco de EM é uma interação que provavelmente depende da exposição solar prévia (DICKINSON et al., 2009).

Evidências dos estudos clínicos sugerem um importante papel da vitamina D como um fator ambiental modificável na EM (NIINO et al., 2008). Altos níveis circulantes de vitamina D estão associados a um menor risco de EM (MUNGER et al., 2004; NASHOLD; MILLER; HAYES, 2000), especialmente se os níveis de 25OHD3 foram medidos antes de 20 anos de idade (MUNGER et al., 2006).

Um estudo com 132 pacientes com EM (58 com EM surto remissão, 34 durante o surto e 40 com forma primária progressiva) e 60 controles hígidos mostrou níveis de 25OHD3 e 1,25OH2D3 significativamente mais baixos em pacientes com EM surto-remissão do que os controles, especialmente durante os surtos (CORREALE; YSRRAELIT; GAITAN, 2009). Similarmente, um estudo com 199 pacientes com EM, síndrome clínica isolada ou mielite transversa, mostrou que grande número de pacientes era deficiente em vitamina D (HIREMATH, et al., 2009). Os níveis mais baixos de vitamina D durante os surtos do que durante o período de remissão sugerem que a vitamina D pode estar envolvida na regulação da atividade clínica de doença na EM (SOILU-HANNINEN et al., 2005).

Em uma coorte de 142 pacientes com EM surto-remissão na Tasmânia, Austrália, foi observado que a taxa de surtos era inversamente associada à radiação ultravioleta prévia e níveis séricos de 25OHD3 (TREMLETT et al., 2008). Outro estudo da mesma região com 136 casos de EM e 272 controles pareados por idade e sexo, encontrou maior prevalência de insuficiência de vitamina D nos casos do que nos controles. Entre os casos, o aumento da incapacidade foi fortemente associado com baixos níveis de 25OHD3 e com reduzida exposição solar. Casos com maiores incapacidades (EDSS>3) são mais propensos a ter deficiência de vitamina D do que controles (VAN DER MEI et al., 2007), possivelmente por uma menor exposição solar. Um estudo longitudinal com 23 pacientes com EM e 23 controles saudáveis observou que a deficiência de vitamina D (nível sérico ≤ 37 nmol/l) foi comum, afetando metade dos pacientes e controles em algum período durante um ano de observação e, embora a variação sazonal tenha sido similar nos pacientes e controles, os níveis de 25OHD3 foram mais baixos e os de PTH mais altos, durante os surtos do que na remissão (SOILU-HANNINEN et al., 2008).

Pacientes com EM tem uma alta incidência de deficiência de vitamina D, definida como níveis de 25-hidroxi vitamina D (25OHD3) < 20ng/ml (NIEVES et al., 1994). As razões podem ser devido à combinação de baixa ingestão de vitamina D e menor exposição solar, isto porque os sintomas da EM podem piorar após exposição ao sol (fadiga relacionada ao calor), levando estes pacientes a evitarem o sol.

Embora a prevalência relatada da insuficiência ou deficiência de 25OHD3 sérica em pessoas com EM varie de 17 a 86.7% (NIEVES et al., 1994; DOVIO et al., 2004; WEINSTOCK-GUTTMAN, et al., 2004; VAN DER MEI et al., 2007; SOILU-HANNINEM et al., 2008; EL-GHONEIMY et al., 2009; HIREMATH et al., 2009), cinco de nove estudos caso-controle não encontraram diferenças estatisticamente significativas nos níveis séricos de 25OHD3 de pacientes com EM e controles saudáveis (COSMAN et al., 1998; SOILU-HANINEM et al., 2008; BARNES et al., 2007; SOILU-HANINEM et al., 2005; KRAGT et al., 2009). Ambos Ozgocmen e colaboradores (2005) e Terzi e colaboradores (2010) encontraram uma redução significativa nos níveis séricos de 25OHD3 de pacientes *versus* controles, enquanto Kragt e colaboradores (2009) encontraram níveis reduzidos no verão, mas não no inverno, em pessoas com EM. Neste estudo controlado houve níveis reduzidos em pacientes com EM surto remissão, mas não em EM primariamente progressiva (KRAGT et al., 2009). Pacientes com EM parecem ter níveis séricos de 25OHD3 reduzidos durante os surtos (SOILU-HANINEM et al., 2008; CORREALE; YSRRAELIT; GAITAN, 2009).

Não parece haver correlação entre níveis de vitamina D e DMO na EM, embora isto possa ser devido ao pequeno número de pacientes incluídos nos estudos publicados nos diferentes países onde foram conduzidos (COSMAN et al., 1998; TUZUN et al., 2003; OZGOCMEN et al., 2005; STEFFENSEN; MELLGREN, S.I.; KAMPMAN, 2010). Um estudo caso-controle australiano encontrou forte correlação negativa entre o grau de incapacidade, medido pelo EDSS, e os níveis séricos de 25-OHD3, os quais foram matematicamente ajustados para a estação (VAN DER MEI et al., 2007). Contrariamente, um estudo holandês de caso-controle não encontrou correlação entre EDSS e níveis de 25OHD3 no verão ou inverno (KRAGT et al., 2009).

No estudo de Moen e colaboradores (2011) foi observado menor massa óssea em pacientes recém-diagnosticadas para EM e síndrome clínica isolada (tempo médio do primeiro sintoma sugestivo de EM de 1.6 ± 1.3 anos), sendo

sugerido pelo autor que o declínio de massa óssea possa iniciar-se precocemente e dividir mecanismos etiopatogênicos comuns com a EM, como a deficiência de vitamina D.

Em resumo, apesar dos pacientes com EM estarem susceptíveis a baixos níveis de vitamina D, as evidências ligando estes níveis a DMO e à osteoporose ainda não estão completamente claras.

5.5 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E ATIVIDADE DE DOENÇA

Esclerose múltipla é uma doença inflamatória do sistema nervoso central (SNC) com um proeminente papel de células imunes e citocinas na degradação da bainha de mielina (STEINMAN, 2009). Evidências apontam para a interação entre o osso e o sistema imune. A atividade da célula T poderia estimular a perda óssea, em certas circunstâncias como deficiência estrogênica. Mulheres com osteoporose pós-menopausa tem maior atividade de célula T do que sujeitos saudáveis na pós-menopausa, o que também poderia ser encontrado em doenças inflamatórias ou auto-imunes como a EM. Dados da literatura indicam que um número adicional de tipos celulares, como as células T, tem um papel chave na perda óssea (YUAN; LI; LU, 2010). Em doenças inflamatórias ou auto-imunes, as células T ativadas produzem o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa β (RANKL) e citocinas pró-inflamatórias como TNF alfa, IL-1 ou IL-11, todas elas podendo induzir a expressão de RANKL nos osteoblastos e células estromais na medula óssea. A ativação sistêmica ou local de células T pode, então, desencadear perda óssea via expressão do RANKL (YUAN; LI; LU, 2010). Também se acredita que os níveis de RANKL são responsáveis por aumentar a perda óssea observada em condições crônicas como mieloma múltiplo e artrite reumatóide (MUNDY, 2007). A osteoprotegerina (OPG), uma proteína da família do receptor do fator de necrose tumoral e seu ligante RANKL foram identificados como citocinas-chave que regulam a osteoclastogênese (YUAN; LI; LU, 2010). Significativamente, altos níveis de RANKL e OPG foram encontrados em pacientes com EM (média de idade 31.2 ± 6.7 anos) e baixo EDSS médio (2.38 ± 2.45), comparado com controles pareados por idade (KURBAN; AKPINAR; MEHMETOGLU, 2008). O fato de esses níveis aumentarem em pacientes com baixo grau de incapacidade sugere que eles não

aumentaram em virtude de redução do estresse sobre o osso, e sim devido ao processo inflamatório da doença na EM, que pode ser mais grave em fases iniciais da doença. Corroborando esse achado, Zorzon et al. (2005) encontraram maior proporção de osteopenia (69.9% vs. 50%) no grupo de pacientes que pulsava apenas nos surtos comparado com aqueles que pulsavam regularmente, mesmo no subgrupo com EDSS < 5.5. Já Moen e colaboradores (2011) encontraram menor massa óssea, comparada a controles, em pacientes com EM e síndrome clínica isolada recém-diagnosticadas, sugerindo que a atividade inflamatória poderia ser um dos fatores que explicaria este resultado.

Entre outras citocinas, a osteopontina (OPN) tem sido estudada na patogênese compartilhada da EM e da osteoporose. OPN é um membro da família SIBLING (*small integrin-binding ligand N-binding glycoprotein*) de proteínas matricelulares não colágenas (QIN; BABA; BUTLER, 2004). OPN foi identificada como a citocina mais abundantemente expressa nas lesões de EM e seus níveis estavam aumentados no fluido cerebrospinal de pacientes com EM (CHOWDHURY; LIN; SADIQ, 2008; BORNSEN et al., 2011) e no plasma de pacientes com EM surto-remissão (COMABELLA; PERICOT; GOERTSCHES, 2005). Especula-se que a osteopontina seria capaz de modular a resposta dos T-helper 1 para induzir surtos nos pacientes com EM surto-remissão, enquanto sua ausência tem mostrado provocar remissão em estudos de *knockout* em roedores (CHABAS; BARANZINI; MITCHELL, 2001; HUR et al., 2007). Entretanto, um estudo que comparou níveis de osteopontina e DMO de 50 pacientes com EM (33 surto-remissão, 12 secundariamente progressiva e 5 primariamente progressiva) e 30 controles pareados demograficamente, encontrou níveis médios de osteopontina nos controles de 154.4 ± 81.8 ng/ml comparado com níveis de apenas 15.9 ± 3.62 ng/ml ($p < 0.001$) em pacientes com EM. Embora nenhuma diferença estatisticamente significativa na DMO tenha sido encontrada entre os dois grupos, no grupo da EM houve uma incidência 3 vezes maior de osteoporose (34% comparada com 10.3%, $p = 0.017$). Níveis de osteopontina também foram correlacionados com a DMO do colo femoral ($r = 0.85$, $p = 0.010$). Não houve correlação entre os níveis de osteopontina e a dose cumulativa de corticóide (ALTINTAS et al., 2009). Parece provável que estudos experimentais futuros irão revelar o papel da osteopontina e outras moléculas relacionadas à perda óssea nas doenças inflamatórias, como a EM.

5.6 USO DOS IMUNOMODULADORES

Embora nenhum efeito prejudicial de doses baixas de metotrexato tenha sido observado em pacientes com EM, há relatos de casos descrevendo a associação entre fraturas não vertebrais patológicas e baixas doses de metotrexate em pacientes com artrite reumatoide (URANO; FURUYA; INOUE, 2009).

Outras drogas imunomoduladoras como interferon β e azatioprina, as quais são usadas em conjunto com glicocorticóides, não promoveram perda óssea experimentalmente ou clinicamente. Ao contrário, interferon β pode ter um efeito favorável no metabolismo ósseo de pacientes com EM (SHUHAIBAR et al., 2009). DMO foi medida por DEXA em 37 pacientes recebendo diferentes tratamentos: interferon β 1a em 70%, interferon β 1b em 27% e glatiramer em 3%; em combinação com pulsoterapia de glicocorticóides (500mg de metilprednisolona venosa) em 81%, variando de 1 a 17 pulsos. O Z-score médio da DMO da coluna foi de 0.53 (95% IC 0.15-0.92; $p=0.0084$) e o Z-score médio da DMO do fêmur foi de 0.72 (IC: 0.42-1.01); $p < 0.0001$), ambos significativamente maiores que zero, sugerindo que a terapia imunomoduladora pode ter um efeito ósseo favorável em pacientes com EM, mesmo na presença de pulsoterapia com glicocorticóides (SHUHAIBAR et al., 2009). Provavelmente, isso seria devido ao efeito inibitório do interferon β no desenvolvimento dos osteoclastos (ABRAHAM et al., 2009). Experimentalmente, o tratamento com S1P agonista FTY720 (Fingolimod), uma nova e promissora droga para o tratamento da EM, melhorou a osteoporose induzida por ooforectomia em roedores, reduzindo o número de osteoclastos maduros na superfície óssea (ISHII; EGEN; KLAUSCHEN, 2009).

Contudo, investigações posteriores são necessárias, já que o efeito do interferon na saúde óssea de pacientes com EM não está definitivamente esclarecido. Outro pequeno estudo sugere que a terapia de longo prazo com interferon β não teve efeito significativo na DMO da coluna ou quadril (VAROGLU et al., 2010). No entanto, se os pacientes em uso de interferon experimentam poucos surtos, mantendo níveis de mobilidade adequados, poderia haver impacto positivo na massa óssea, porém de forma indireta.

5.7 INFLUÊNCIA DO COMPROMETIMENTO DO SNC: COGNIÇÃO E DEPRESSÃO

5.7.1 Cognição

Os campos da neurociência e da biologia óssea têm convergido recentemente para a descoberta de que o remodelamento ósseo também é regulado pelo cérebro. A recente descoberta de que a DMO é diretamente regulada pelo sistema nervoso central trouxe uma nova perspectiva da osteoporose como uma doença neuroesquelética (TAKEDA, 2009). Um crescente número de estudos sugere que a sinalização neuronal está intimamente envolvida na homeostase óssea. A evidência mais proeminente é de que a leptina controla o remodelamento ósseo através de sua ação no hipotálamo ventromedial e subsequentemente via sistema nervoso simpático. Nos osteoblastos a sinalização simpática funciona como um gatilho para a inibição de fatores transcricionais e inibição da proliferação osteoblástica (TAKEDA; ELEFTERIOU; LEVASSEUR, 2002). Em adição à leptina, outros mediadores como neuropeptídeo Y, transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART), neuromedina U e serotonina, foram apontados como neuromediadores da regulação óssea (YADAV; OURY; SUDA, 2009). Sendo assim, parece razoável que mecanismos centrais envolvidos na homeostase óssea possam estar diretamente prejudicados nas doenças que afetam o SNC, como a EM. Estudos na doença de Alzheimer demonstram massa óssea reduzida em estágios iniciais, associada à atrofia cerebral e declínio cognitivo (LOSKUTOVA et al., 2009; LOSKUTOVA et al., 2010).

No estudo de Batista e colaboradores (2012) que avaliou a DMO em pacientes com EM sem comprometimento da deambulação (EDSS < 4.5), foi encontrado redução de massa óssea nos pacientes que apresentavam algum comprometimento cognitivo, avaliado através de testes neuropsicológicos. O grupo com osteopenia/osteoporose teve EDSS significativamente maior (média de 3.5 vs. 2.0, $p=0.001$), além de um alto percentual de pacientes com comprometimento cognitivo (69.6% vs. 33.3%, Qui quadrado =7.13, $p=0.008$). Não foram encontradas diferenças significativas para idade, gênero, raça, duração da doença, subtipo do curso clínico da doença, número de surtos, dose de corticóides nos últimos dois anos antes da densitometria, uso de inibidores seletivos da recaptção de

serotonina (ISRS), fadiga ou depressão. Além disso, não houve diferença significativa na DMO de acordo com o imunomodulador usado no tratamento.

A análise da DMO do grupo com comprometimento cognitivo encontrou que 59.3% dos pacientes tinham osteopenia ou osteoporose, comparado com 24.1% no grupo sem comprometimento cognitivo (OR=4.57, 95% IC 1.45-14.77, p=0.0080). A DMO média do fêmur foi significativamente menor (p=0.009) no grupo com comprometimento cognitivo (0.89 ± 0.12 g/cm²) comparado com o grupo sem prejuízo cognitivo (0.99 ± 0.17 g/cm²). A DMO média da coluna lombar não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos. Foi verificado se a associação da DMO com o *status* cognitivo era modificada pelo EDSS, não sendo encontrada nenhuma interação. Isso sugere que associação do *status* cognitivo com a DMO é independente dos valores do EDSS.

Os domínios cognitivos que tiveram relação significativa com a DMO do fêmur, após controlar para o EDSS, foram: o desempenho na memória visuoespacial (BVMT-DR), aprendizado visuoespacial (BVMT-TL) e percepção espacial (JLO), com maior importância para o segundo, após modelo de regressão controlando para demais fatores.

A hipótese levantada pelos autores é de que o processo neurodegenerativo e inflamatório, que pode causar déficits cognitivos precoces, pode afetar o mecanismo central que regula o metabolismo ósseo, contribuindo para a perda óssea. Acredita-se que a regulação através da leptina atue de forma diferente nos ossos corticais e trabeculares (HAMRICK, 2004; CIRMANOVA et al., 2008), explicando porque houve correlação apenas com a DMO do fêmur e não da coluna.

Outro aspecto a ser considerado foi a maior correlação com o desempenho na área de memória visuoespacial, levantando a hipótese de que a perda óssea possa estar relacionada com regiões específicas do cérebro. O hipotálamo é hoje reconhecido por ter um importante papel na regulação central do metabolismo ósseo, mediado principalmente pela leptina (TAKEDA; ELEFTERIOU; LEVASSEUR, 2002), e contribuir para os processos de aprendizado e memória através da liberação de neuropeptídeos moduladores (CROISET; NIJSEN; KAMPHUIS, 2000).

Há ainda a possibilidade da vitamina D ser um fator contribuidor na associação entre o comprometimento cognitivo e a redução da DMO, pois há evidências crescentes de que sua deficiência aumenta o risco de declínio cognitivo no idoso (LLEWELLYN; LANG; LANGA, 2010).

5.7.2 Depressão

Os pacientes com EM parecem ter uma prevalência de depressão elevada. No grupo de pacientes de Thielscher, Thielscher e Kostev (2013), com 5137 pacientes com EM, a prevalência de depressão foi de 35%. Estimativas anteriores de outros autores encontraram risco de 50 a 56% de depressão em pacientes com EM (ALAJBEGOVIC et al., 2011; FEINSTEIN, 2011). Não está elucidado se a depressão faz parte da fisiopatologia ou é de natureza reativa à EM (HOLDEN; ISAAC, 2011; VATTAKATUCHERY; RICKARDS; CAVANNA, 2011). Thielscher, Thielscher e Kostev (2013) ainda observaram que, no grupo com EM, 67% dos pacientes com depressão receberam medicação antidepressiva.

Foram aventadas diversas causas que poderiam estar implicadas na fisiopatologia relacionando depressão com diminuição de massa óssea, como a hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com conseqüente aumento dos níveis do cortisol; o estresse e a hiperativação do sistema catecolaminérgico induzindo perda óssea; a atuação da leptina via sistema nervoso simpático; a desregulação imune associada à depressão, com aumento de citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- α) deletérias ao osso; e níveis mais baixos de vitamina D, com evidências de um papel direto da vitamina D modulando humor e comportamento na depressão, já que receptores de vitamina D estão presentes em várias áreas do cérebro humano (hipotálamo, núcleos basais de Meynert e substância negra) envolvidas em funções neuroendócrinas e autonômicas (CIZZA; PRIMMA; CSAKO, 2009).

Na metanálise de 20 artigos originais que relacionaram depressão e massa óssea realizada por Cizza (2011), a DMO da coluna foi 4.73% menor e a do colo femural foi 7.32% menor nos pacientes com depressão. Mezuk e colaboradores (2008) encontraram associação de depressão com menor DMO, mesmo após o controle para idade, sexo, raça, ingestão de cálcio, uso de álcool e tabagismo, níveis de atividade física, percentual de gordura corporal e uso de medicação antidepressiva (-0.140 g/cm²; p<0.002). A magnitude do efeito da depressão na DMO foi aproximadamente equivalente a 1 desvio-padrão, logo clinicamente significativa.

Desse modo, a depressão está implicada em mais um fator que pode estar relacionado à menor massa óssea de pacientes com EM.

5.8 ANTIDEPRESSIVOS E OUTRAS MEDICAÇÕES DA TERAPIA DE SUPORTE NA EM

A depressão foi recentemente relacionada como um fator de risco para baixa DMO em vários estudos, independentemente das alterações comportamentais relacionadas ao humor ou diminuição da atividade física (BAB; YIRMIYA, 2010). Entretanto, a terapia antidepressiva com ISRS foi relacionada com perda de DMO, independentemente dos efeitos da depressão *per si*, porém os estudos ainda são conflitantes (MEZUK et al., 2008). Os trabalhos demonstram uma relação entre os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) e DMO mais baixa ou mudança na DMO, ambos em análises transversais e longitudinais (HANEY; WARDEN, 2008). O uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina de alta afinidade foi associado com alto risco de fraturas osteoporóticas, comparado com o uso de antidepressivos com média ou baixa afinidade (VERDEL et al., 2010). A DMO foi mais baixa em pacientes que relataram uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina, mas não entre os que relataram uso de outros antidepressivos (DIEM; BLACKWELL; STONE, 2007; HANEY; CHAN; DIEM et al., 2007). Estudos *in vivo* têm encontrado que a serotonina poderia alterar a arquitetura óssea e reduzir a massa e densidade óssea (WARDEN et al., 2010). Os transportadores de serotonina têm sido localizados em osteoclastos, osteoblastos e osteócitos; e a sua inibição, usando um ISRS (fluoxetina, por exemplo), teve efeitos esqueléticos antianabólicos em roedores (WARDEN et al., 2010). Pesquisas futuras são necessárias para confirmar estes achados. Outros estudos demonstraram similar aumento das taxas de fratura tanto com uso dos ISRS, quanto com o uso de antidepressivos tricíclicos (HANEY; WARDEN, 2008).

Drogas antiepilépticas podem levar a osteoporose. Todas as classes de antiepilépticos foram implicadas (FARHAT et al., 2002; KUMANDAS; KOKLU; GUMUS, 2006; EL-HAIJFULEIHAN et al., 2008; ENSRUD et al., 2008; LYGSTAD-BRECHAN; TAUBOLL; NAKKEN, 2008; PACK; WALCZAK, 2008). Com o uso das drogas antiepilépticas, a perda óssea é acelerada pelo prejuízo do metabolismo da vitamina D, levando à diminuição da absorção de cálcio, hiperparatireoidismo secundário e aumento da reabsorção óssea. Meta-análises mostraram que os barbitúricos conferem aumento de duas vezes do risco relativo de fratura osteoporótica, comparado com grupos controles (RR=2.17; 95% IC 1.35-3.5).

Antiepiléticos não barbitúricos tem um efeito menor, porém clinicamente significativo (RR= 1.54; 95% IC 1.24-1.93) (TAKKOUCHE et al., 2007). Já foi também demonstrado que o valproato estimula a atividade osteoclástica (MURTHY, 2010). Além disto, outras drogas podem ter importância. Meta-análises revelaram que antipsicóticos e benzodiazepínicos também podem aumentar o risco de osteoporose (TAKKOUCHE et al., 2007). Visto que o uso destas drogas no tratamento da EM são frequentes, eles podem ter um papel no desenvolvimento da osteoporose, embora ainda seja necessária mais investigação.

6 PROPOSTA DE AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA E PREVENÇÃO DE FRATURAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Considerando todos os fatores que podem estar envolvidos no comprometimento da massa óssea e qualidade óssea na EM, descritos nesta revisão, assim como fatores envolvidos no risco de queda, todos concorrendo para um aumento importante do risco de fratura na EM, será proposto nas linhas que seguem uma rotina de avaliação da saúde óssea nos pacientes com EM. É importante ressaltar que muitos pacientes com EM não tem seu risco de fratura devidamente avaliados e, muitas vezes, nunca foram submetidos a um exame de densitometria óssea. Não há um consenso estabelecido sobre avaliação do risco de fratura osteoporótica em pacientes com EM, sendo que as orientações que existem na literatura estão baseadas nas recomendações para a população em geral e na opinião de alguns autores (BAZELIER et al., 2012; HEARN; SILBER, 2010; GIBSON; SUMMERS, 2011; ZIKAN, 2011) que revisaram este tema. Vale ainda reforçar que essas recomendações não levam em consideração análises de custo-efetividade das rotinas propostas.

Baseado nas evidências de que a massa óssea em pacientes com EM pode estar diminuída, compreendendo casos de osteopenia e osteoporose, com pouco tempo do diagnóstico de EM (média de 1.6 ± 1.3 anos do primeiro sintoma), mesmo em pacientes com baixo EDSS (< 3.5) e média de idade jovem (37.1 ± 8.3 anos) (MOEN et al., 2011); considerando o fato de que muitas vezes o diagnóstico de esclerose múltipla é retardado por uma série de fatores, desde a valorização do primeiro sintoma sugestivo da doença pelo paciente até o seu acesso ao atendimento especializado de neurologia, passando pelas dificuldades da realização de exames e exclusão de outros diagnósticos, sendo muitas vezes o diagnóstico confirmado após alguns anos do início da doença; analisando as evidências de que a deficiência de vitamina D é prevalente nos pacientes com EM e pode estar presente desde a infância, período no qual ela é fundamental para a formação do pico adequado de massa óssea; e por fim, considerando que, ao longo do acompanhamento, estes pacientes farão uso de glicocorticóides e possivelmente de outros medicamentos com efeito negativo sobre o metabolismo ósseo (exemplo: antidepressivos e antiepilépticos), passarão por períodos de imobilidade e restrição física, além do declínio de massa óssea associado ao envelhecimento e à redução

fisiológica dos hormônios sexuais, seria recomendado a realização de uma densitometria óssea, assim como dosagens séricas de cálcio, fósforo, 25-OH vitamina D3 e PTH intacto, já após o diagnóstico de esclerose múltipla. Esta densitometria teria como finalidade fazer uma estratificação inicial de quais pacientes estariam em maior risco de fratura, conseqüentemente necessitando de tratamento e/ou acompanhamento mais frequente. Mesmo naqueles pacientes em que essa densitometria não evidencie massa óssea diminuída, esta será útil como um exame inicial que poderá ser usado como comparativo evolutivo no acompanhamento de longo prazo.

As recomendações de modificação de estilo de vida, como iniciar atividade física regular (dentro das possibilidades clínicas de cada paciente), abandono de tabagismo e etilismo, ingestão adequada de cálcio (se necessário, através de suplementação) e estratégias para prevenção de quedas terão valor para todos os pacientes com EM. Naqueles pacientes em que for evidenciada deficiência ou insuficiência de vitamina D (ou seja, níveis séricos de 25-OH D3 menores que 30ng/ml), esta deve ser corrigida e acompanhada regularmente, com dosagens pelo menos anuais após a correção. Naqueles pacientes em uso de cálcio e/ou vitamina D, a calciúria em urina de 24h também deve ser avaliada periodicamente (pelo menos anualmente), a fim de evitar complicações como a nefrolitíase.

A partir desse rastreamento inicial, o seguimento aconteceria de acordo com os resultados. Aqueles com exame evidenciando osteoporose (T-score < -2.5 em coluna, fêmur total ou colo do fêmur) ou baixa massa óssea (Z-score < -2, para mulheres na pré-menopausa ou homens com menos de 50 anos) seriam encaminhados para tratamento específico individualizado e acompanhamento regular com densitometria a cada 1 a 2 anos. Vale lembrar que, não havendo contraindicações específicas, os bisfosfonados são considerados a primeira opção, principalmente em pacientes com histórico de uso de glicocorticóides, sendo a classe de medicamentos com resultados mais comprovados por estudos na osteoporose induzida por corticóides (WEINSTEIN, 2011). Naqueles com osteopenia (T-score de -1 a -2.5) ou com Z-score entre -1 e -2 (para mulheres na pré-menopausa ou homens com menos de 50 anos), haveria a necessidade de analisar a indicação de tratamento, de acordo com outros fatores de risco (Quadro 4), e manter o acompanhamento com densitometria a cada 2 anos. Naqueles com T-score ou Z-score > -1 não haveria necessidade de tratamento inicialmente e a

monitorização com densitometria poderia ser individualizada, de acordo com os fatores de risco agregados durante o acompanhamento.

Sexo feminino
Idade \geq a 50 anos *
Pós-menopausa
IMC $<$ 20
Tabagismo
Etilismo (3 ou mais doses padrão/dia)
EDSS \geq 6.0 *
25-OH vitamina D3 $<$ 30ng/ml
Uso de glicocorticóides por mais de 3 meses nos últimos 6 meses
Uso de antidepressivos nos últimos 6 meses
Uso de anticonvulsivantes nos últimos 6 meses
História de fadiga nos últimos 6 meses
História de queda nos últimos 3 meses a 1 ano
Déficit cognitivo

* fatores com peso 3.

Quadro 7: Fatores de risco para fratura na EM

Aqueles que já apresentam história de fratura por trauma mínimo já poderiam ser direcionados diretamente ao tratamento, pois há risco elevado para novas fraturas, independente dos valores da densitometria, que poderá ser solicitada para acompanhamento do tratamento. O EDSS maior ou igual 6.0 parece ser um bom valor de corte, acima do qual os estudos evidenciam, e muitos autores (HEARN; SILBER, 2010; GIBSON; SUMMERS, 2011; ZIKAN, 2011) admitem, que o risco de fraturas aumenta consideravelmente, tanto pela piora da massa óssea, quanto pelo maior risco de quedas.

Os sistemas de avaliação de risco de fratura podem ajudar na decisão de iniciar tratamento ou solicitar a densitometria com maior periodicidade, naquele grupo de pacientes que não apresenta densitometria inicial com indicação formal de tratamento. O FRAX é uma ferramenta criada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que permite calcular o risco de fratura osteoporótica em geral (coluna, antebraço, quadril, ombro) e fratura de quadril em 10 anos. Está disponível para pacientes de diversos países, porém ainda não foi padronizado para brasileiros. O cálculo de risco pode ser feito sem a necessidade da densitometria ou introduzindo a

medida da DMO em g/cm^2 do colo do fêmur, se disponível. Na população americana, por exemplo, indica-se o tratamento em caso de osteopenia ou baixa massa óssea se o risco em 10 anos de fratura no quadril for maior que 3%, ou maior que 20% em qualquer sítio. Uma das críticas a esse sistema de pontuação é que havendo uma medida de DMO desproporcionalmente menor na coluna lombar do que no quadril, ele tende a subestimar o risco de fraturas vertebrais, pois a medida utilizada para o cálculo de risco será a do quadril e não a da coluna. Outro ponto de discussão é que ao introduzir a medida da DMO, no caso de osteoporose secundária (como é o caso de pacientes com EM) o risco de fratura também tende a ser subestimado, pois ele valoriza a medida absoluta da densidade e subestima o fato de a qualidade óssea poder estar comprometida e o risco de queda estar elevado, o que ocorre frequentemente em pacientes com EM. Por último, ele foi desenvolvido para pacientes de 40 a 90 anos de idade, não sendo possível usá-lo com fidedignidade para pacientes abaixo desta idade.

Foi publicado em 2012, na *Neurology*, por Bazelier e colaboradores (2012) o primeiro *score* de risco de fraturas em pacientes com EM. Para o seu desenvolvimento foram utilizadas informações de um banco de dados de pesquisa ligado ao registro hospitalar nacional do Reino Unido entre 1997 e 2008, englobando 5.494 pacientes com EM e seis vezes este número de pacientes sem EM pareados por idade e sexo. Este método permite avaliar o risco em 5 e 10 anos de fraturas osteoporóticas em geral e de quadril, incluindo fatores de risco intimamente relacionados aos pacientes com EM, como uso de glicocorticóides, anticonvulsivantes e antidepressivos, história de queda recente e fadiga, entre outros, como demonstrado na tabela 2. O C-estatístico foi moderado (0.67) para prever fraturas osteoporóticas em geral e excelente (0.89) para fraturas de quadril (para efeito de comparação, o C-estatístico do FRAX nas coortes validadas foi de 0.66 para fratura do quadril e 0.60 para fraturas osteoporóticas, quando a medida da densitometria óssea não está disponível).

Tabela 2: Fatores envolvidos no risco de fratura na esclerose múltipla e pontuação para o cálculo do risco, de acordo com Bazelier e colaboradores (2012)

Fatores envolvidos		
Fatores	Fratura osteoporótica	Fratura de quadril
EM	4	13
Sexo feminino	3	2
Idade (para cada 10 anos)	5	11
Glicocorticóides VO ou IV nos últimos 6 meses	1	3
Antidepressivos nos últimos 6 meses	1	3
Anticonvulsivantes nos últimos 6 meses	6	----
História de queda nos últimos 3 meses a 1 ano	4	6
História de fratura prévia	4	----
História de fadiga nos últimos 6 meses	----	18
Fumante	2	4
IMC < 20	2	7
IMC > 25	- 1	- 6

Dessa forma, apesar de acreditarmos que o uso destes sistemas de pontuação de risco possa ajudar na decisão de tratamento ou de solicitação da densitometria óssea, ainda não há padronização para a população brasileira e, por este motivo, não devem substituir o julgamento clínico de cada caso. O algoritmo simplificado que sugerimos neste trabalho (Figura 1) compreende 14 fatores de risco (Quadro 6), levando em consideração os sistemas de pontuação descritos, as evidências discutidas neste trabalho e alguns fatores de risco já estabelecidos para a população em geral. Devido à correlação da massa óssea com déficit cognitivo, encontrada no estudo recente de Batista e colaboradores (2012), este fator também foi incluído como de risco. Partindo do fato de que a esclerose múltipla *per se* já é um fator de risco para fratura, na presença de três ou mais fatores relacionados, deveríamos considerar o tratamento nos casos de osteopenia ou Z-score entre - 1 e - 2; assim como a repetição em 1 a 2 anos da densitometria, para aqueles com a última densitometria normal (ou seja, T-score > - 1 ou Z-score > - 1). É importante frisar que, provavelmente, estes fatores tenham pesos distintos no comprometimento da massa óssea, porém como o objetivo é simplificar a avaliação de risco destes pacientes, atribuímos pesos diferentes apenas para a idade ou período pós-menopausa e o EDSS. Assim, se um dos fatores for o EDSS \geq a 6 ou a idade \geq 50

anos ou período pós-menopausa, estaria dispensada a necessidade da presença de outros fatores para a adoção das medidas propostas.

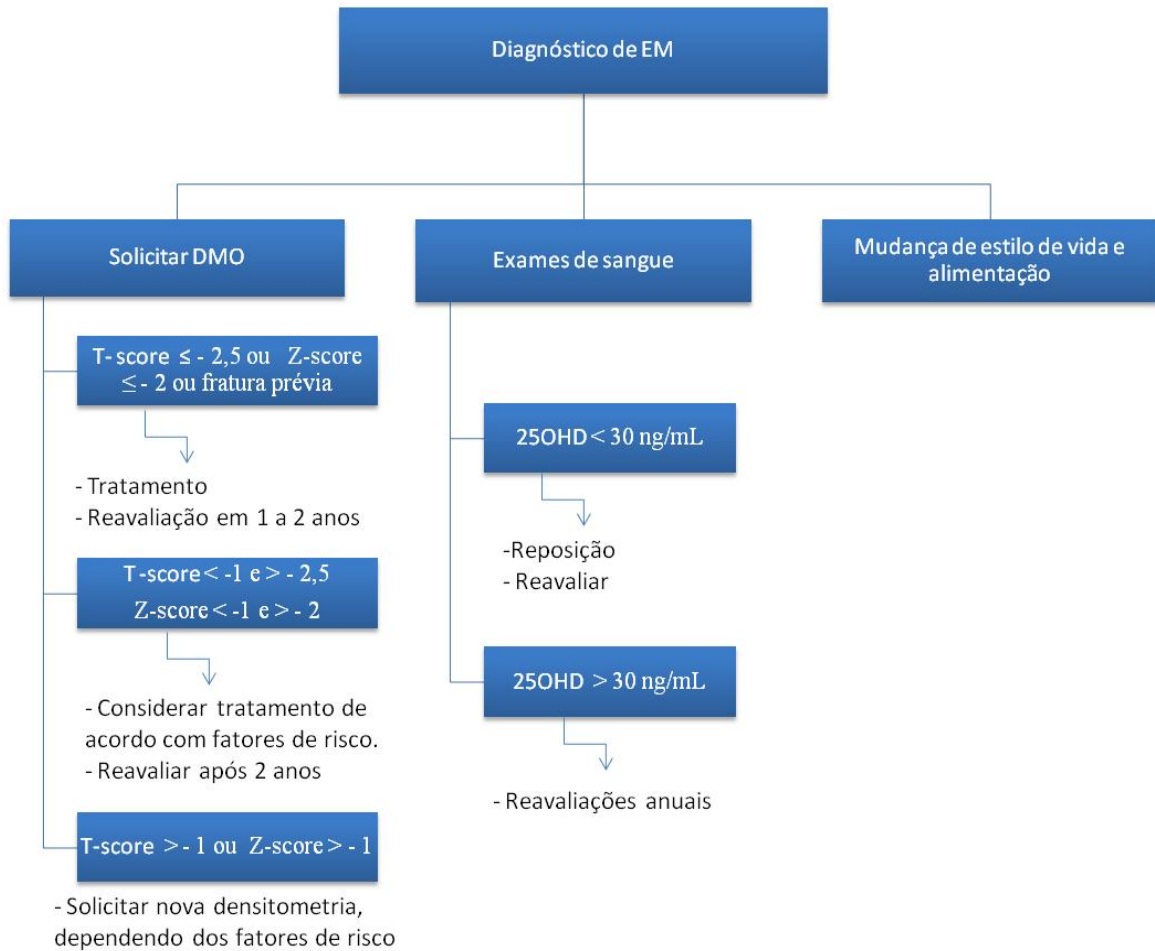


Figura 1: Algoritmo proposto para redução do risco de fratura em pacientes com esclerose múltipla

7 CONCLUSÕES

De acordo a maioria dos estudos, a DMO de pacientes com EM de ambos os sexos está diminuída em relação aos controles em todos os sítios, mas principalmente em colo femoral. A prevalência tende a aumentar com aumento do EDSS, a duração da doença e na forma progressiva em relação à forma surto-remissão. Os estudos caso-controle evidenciam aumento da taxa de fraturas na EM, com risco variando de 1.2 a 2.8, dependendo do autor e sítio analisado. As taxas de fratura podem ainda estar subestimadas, em virtude do auto-relato e da restrição de atividades praticadas pelos pacientes com EM.

A duração e o grau da incapacidade motora parecem ser os principais fatores na patogênese da osteoporose secundária em pacientes com EM. Houve forte correlação negativa entre o nível de incapacidade, medido pelo EDSS, e o conteúdo mineral ósseo total, em coluna e, principalmente, em colo femoral. O maior prejuízo ocorre naqueles pacientes que tem sua capacidade de deambulação comprometida, com EDSS a partir de 6.0, porém a correlação negativa entre EDSS e DMO se mantém mesmo para EDSS menores que 6.0, sugerindo haver outros fatores envolvidos além do comprometimento da marcha.

Apesar da reconhecida influência negativa óssea do uso de glicocorticóides, sobretudo por via oral, a maioria dos estudos não encontrou relação significativa das pulsoterapias com a massa óssea em pacientes com EM, demonstrando apenas que o uso de glicocorticóides venosos em esquemas de pulsos causam alterações transitórias nos marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo. Estes resultados podem ter influência da redução da atividade inflamatória e aceleração da recuperação dos surtos promovida pelos corticóides, o que de certa forma poderia contrabalancear seus efeitos deletérios no metabolismo ósseo. Maiores estudos prospectivos são necessários para uma conclusão definitiva sobre este tema, principalmente abordando a relação com a incidência de fraturas na EM, já que os corticóides podem afetar a qualidade óssea, mesmo sem haver redução de DMO.

Muitos estudos não observaram diferenças significativas entre os níveis de vitamina D de pacientes com EM e de controles, apesar de outros estudos relatarem prevalência de insuficiência e deficiência variando de 17 a 86%, com os menores valores associados às dosagens nos surtos. Apesar da importância da vitamina D para o metabolismo ósseo e de uma possível relação dos níveis diminuídos com o

surgimento da EM, não foi demonstrada relação clara significativa entre os níveis de vitamina D e massa óssea em pacientes com EM, embora tenha existido muita heterogeneidade entre os estudos.

Evidências experimentais têm demonstrado a interação de células do sistema imune e algumas citocinas com o metabolismo ósseo. Altos níveis de RANK-L e osteoprotegerina já foram encontrados em pacientes com EM e baixo EDSS médio, em relação a controles, sugerindo que esta elevação está mais relacionada à atividade inflamatória do que à imobilidade. Estudos foram conflitantes em relação aos níveis de osteopontina na EM, sendo necessários mais estudos para melhor definição do papel de determinadas citocinas e suas relações com a DMO em pacientes com EM.

Poucos estudos avaliaram a influência dos imunomoduladores na massa óssea de pacientes com EM, sendo sugerido um efeito neutro ou até benéfico, seja de forma direta ao reduzir a inflamação, seja de forma indireta ao reduzir o número de surtos e o período de imobilidade. Mais estudos serão necessários para uma conclusão definitiva.

Há evidências de que o sistema nervoso central pode regular a DMO através da leptina e sistema nervoso simpático, tendo sido verificado por um estudo que a prevalência de osteoporose e osteopenia em pacientes com EM foi significativamente maior em pacientes com comprometimento cognitivo, mesmo naqueles sem imobilidade. Do mesmo modo, a depressão, que é frequentemente associada à EM, também pode comprometer a densidade óssea de forma independente dos níveis de atividade física, havendo necessidade de maiores estudos em pacientes com esclerose múltipla, contemplando a análise dessas influências na massa óssea.

Diversas medicações incluindo, principalmente, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antiepiléticos, mas também antipsicóticos e benzodiazepínicos têm sido associados em alguns estudos à redução de DMO e aumento do risco de fraturas, sendo necessário avaliar a contribuição destas medicações na redução de DMO de pacientes com EM, que têm frequência aumentada do uso destas substâncias.

São muitos os fatores que podem interferir negativamente na densidade e qualidade óssea em pacientes com esclerose múltipla, aumentando o risco de fratura. Novos estudos prospectivos poderão elucidar qual a real contribuição de

cada fator. Esse trabalho, além de apresentar uma revisão extensa de literatura sobre estes fatores, sugere a implantação de uma rotina de avaliação da massa óssea em pacientes com esclerose múltipla, visando à identificação daqueles que poderão requerer maiores cuidados diagnósticos, preventivos e terapêuticos ao longo da evolução da doença, a fim de evitar a ocorrência de fraturas patológicas, que acarretariam maior incapacidade e morbidade a estes doentes.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, A. K.; RAMANATHAN, M.; WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; MAGER, D.E. Mechanisms of interferon- β effects on bone homeostasis. **Biochemical Pharmacology**, v. 77, n. 12, p. 1757-1762, 2009.
- ACHIRON, A.; EDELSTEIN, S.; ZIEV-NER, Y.; GIVON, U.; ROTSTEIN, Z; BARAK, Y. Bone strength in multiple sclerosis: cortical midtibial speed-of-sound assessment. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 10, p. 488-493, 2004.
- ADLER, R.A.; ROSEN, C.J. Glucocorticoids and osteoporosis. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, v. 23, p. 641-654, 1994.
- ADORINI, L.; PENNA, G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v.4, p. 404-412, 2008.
- AGUIRRE, J. I.; PLOTKIN, L. I.; STEWART, S. A. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 21, n. 4, p. 605-615, 2006.
- ALAJBEGOVIC, A.; LOGA, N.; TIRO, N.; AILAJBEGOVIC, S.; TODOROVIC, L.; JASMINIKA-DJELILOVIC. Depression in multiple sclerosis patients. **Medical Archives**, v. 65, n. 2, p. 115-118, 2011.
- ALPERT P.T.; SHAIKH, U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. **Biological Research for Nursing**, v. 9, p. 117-129, 2007.
- ALTINTAS, A.; SARUHAN-DIRESKENELI, G.; BENBIR, G.; DEMIR, M.; PURISA, S. The role of osteopontin: a shared pathway in the pathogenesis of multiple sclerosis and osteoporosis? **Journal of the Neurological Sciences**, v. 276, n. 1-2, p. 41-44, 2009.
- ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, p. 1137-1142, 2007.

ARDISSONE, P.; ROTA, E.; DURELLI, L.; LIMONE, P.; ISAIA, G.C. Effects of high doses of corticosteroids on bone metabolism. **Journal of Endocrinological Investigation** v. 25, p.129-133, 2002.

ASCHERIO, A.; MUNGER, K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 61, p. 504-513, 2007.

ASCHERIO, A.; MUNGER, K.L. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. **Seminars in Neurology**, v. 28, p.17-28, 2008.

ASCHERIO, A.; MUNGER, K.L.; SIMON, K.C. Vitamin D and multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 6, p. 599-612, 2010.

BAB, I.A.; YIRMIYA, R. Depression and bone mass. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1192, p. 170-175, 2010.

BAN, Y.; TANIYAMA, M. Vitamin D receptor gene polymorphisms associated with Graves' disease in the Japanese population. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, p. 4639-4643, 2000.

BARNES, M.S.; BONHAM, M.P.; ROBSON, P.J.; STRAIN, J.J.;LOWE-STRONG, A.S.; EATON-EVANS, J.; GINTY, F.; WALLACE, J.M. Assessment of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in male and female multiple sclerosis patients and control volunteers. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 13, p. 670-672, 2007.

BATISTA, S.; TETER, B.; SEQUEIRA, K.; JOSYULA, S.; HOOGS, M.; RAMANATHAN, M.; BENEDICT, R.H.B.; WEINSTOCK-GUTTMAN, B. Cognitive impairment is associated with reduced bone mass in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 0, n. 0, p. 1-7, 2012.

BAZELIER, M.; VAN STAA, T.; LEUFKENS, H.; VESTERGAARD, P.; COOPER, C.; UITDEHAAG, B.; LALMOHAMED, A.; DE VRIES, F. Risk of fracture in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. **Osteoporosis International** v. 21, p. 450-451, 2010.

BERGH, F.T.; KUMPFEL, T. ; SCHUMANN, E.; HELD, U.; SCHWAN, M.; BLAZEVIC, M.; WISMULLER, A.; HOLSBOER, F.; YASSOURIDIS, A.; UHR, M.; WEBER, F.; DAUMER, M.; TRENKWALDER, C.; AUER, D.P. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis-reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. **BMC Neurology**, v. 6, n. 9, 2006.

BIELEKOVA, B.; MARTIN, R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. **Brain**, v. 127, p. 1463-1478, 2004.

BJARTMAR, C; WUJEK, J.R.; TRAPP, B.D. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. **Journal of Neurological Sciences**, v. 206, p. 165-171, 2003.

BORNSEN, L.; KHADEMI, M.; OLSSON, T.; SORENSEN, P.S.; SELLEBJERG, F. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n. 1, p. 32-42, 2011.

BRONNUM-HANSEN, H.; KOCH-HENRIKSEN, N.; STENAGER, E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. **Brain**, v. 127, p. 844-850, 2004.

BROUWERS, J. E. M.; LAMBERS, F. M.; VAN RIETBERGEN, B.; ITO, K.; HUISKES, R. Comparison of bone loss induced by ovariectomy and neurectomy in rats analyzed by in vivo micro-CT. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 27, n. 11, p. 1521-1527, 2009.

BUBBEAR, J. S.; GALL, A.; MIDDLETON, F. R. I.; FERGUSON-PELL, M.; SWAMINATHAN, R.; KEEN, R. W. Early treatment with zoledronic acid prevents bone loss at the hip following acute spinal cord injury. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 1, p. 271-279, 2010.

ÇAKT, B.D.; NACIR, B.; GENÇ, H. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 89, n. 6, p. 446-457, 2010.

CAMERON, M. H.; LORD, S. Postural control in multiple sclerosis: implications for fall prevention. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 10, n. 5, p. 407-412, 2010.

CANALIS, E.; BILEZIKIAN, J.P.; ANGELI, A. Perspectives on glucocorticoid induced osteoporosis. **Bone**, v. 34, p. 593-598, 2004.

CANALIS, E.; MAZZIOTTI, G.; GIUSTINA, A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. **Osteoporosis International**, v. 18, p. 1319-1328, 2007.

CASTRO, M.L.; BRANDÃO, C.M.A.; VIEIRA, J.G.H. Princípios da fisiologia óssea e da homeostase mineral: avaliação diagnóstica das doenças osteometabólicas. In: SAAD, M.; MACIEL, R.M.; MENDONÇA, B.B. **Endocrinologia**. Ed. Atheneu, cap. 24, p. 469-474, 2007.

CHABAS, D.; BARANZINI, S.E.; MITCHELL, D. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. **Science**, v. 294, p. 1731-1735, 2001.

CHOWDHURY, S. A.; LIN, J.; SADIQ, S.A. Specificity and correlation with disease activity of cerebrospinal fluid osteopontin levels in patients with multiple sclerosis. **Archives of Neurology**, v. 65, n. 2, p. 232-235, 2008.

CIRMANOVA, V.; BAYER, M.; STARKA, L.; ZAJICKOVA, K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. **Physiological Research**, v. 57, n. 1, p.143-151, 2008.

CIZZA, G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n.1, p. 73-87, 2011.

CIZZA, G.; PRIMMA, S.; CSAKO, G. Depression as a risk factor for osteoporosis. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 8, p. 367-373, 2009.

COLÓN-EMERIC, C; KUCHIBHATLA, M; PIEPER, C. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: Data from two longitudinal studies. **Osteoporosis International**, v. 14, p. 879-883, 2003.

COMABELLA, M.; PERICOT, I.; GOERTSCHES, R. Plasma osteopontin levels in multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 158, n. 1-2, p. 231-239, 2005.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. **Lancet**, v. 372, p. 1502-1517, 2008.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.; MOREAU, T. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 1430-1438, 2000.

COOPER C.; MELTON, L.J. Epidemiology of osteoporosis. **Trends Endocrinology Metabolism**, v. 3, n. 6, p. 224-229, 1992.

CORREALE, J.; YSRRAELIT, M.C.; GAITAN, M.I. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. **Brain**, v. 132, p. 1146-1160, 2009.

COSMAN, F.; NIEVES, J.; HERBERT, J.; SHEN, V.; LINDSAY, R. Highdose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 9, n. 7, p. 1097-1105, 1994.

COSMAN, F.; NIEVES, J.; KOMAR, L.; FERRER, G.; HERBERT, J. et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. **Neurology**, v. 51, p. 1161-1165, 1998.

CROISET, G.; NIJSEN, M.J.; KAMPHUIS, P.J. Role of corticotropin-releasing factor, vasopressin and the autonomic nervous system in learning and memory. **European Journal of Pharmacology**, v. 405, p. 225-234, 2000.

DeANGELIS, T.; LUBLIN, F. Multiple sclerosis: new treatment trials and emerging therapeutic targets. **Current Opinion in Neurology**, v. 21, p. 261-271, 2008.

DEL, P.A.; PAPPONE, N.; MANDES, M.G.; MANTOVA, D.; SCARPA, R.; ORIENTE, P. Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients. **Osteoporosis International**, v. 6, p. 50-54, 1996.

DEMPSTER, D.W.; SHANE, E.; HORBERT, W.; LINDSA, Y.R. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. **Journal of Bone Mineral Research**, v. 1, p. 15-21, 1986.

DESEILLIGNY, C.P.; SOUBERBIELLE, J.C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? **Brain**, v. 133, p. 1869-1888, 2010.

DeSTEFANO, F.; VERSTRAETEN, T.; JACKSON, L.A. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. **Archives of Neurology**, v. 60, p. 504-549, 2003.

DICKINSON, J.; PERERA, D.; VAN DER MEI, A.; PONSONBY, A.L.; POLANOWSKI, A.; THOMPSON, R.; TAYLOR, B.; MCKAY, J.; STANKOVICH, J.; DWYER, T. Past environmental sun exposure and risk of multiple sclerosis: a role for the Cdx-2 Vitamin D receptor variant in this interaction. **Multiple Sclerosis Journal**, v.15, p. 63-70, 2009.

DIEM, S. J.; BLACKWELL, T. L.; STONE, K. L. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 12, p. 1240-1245, 2007.

DIONYSSITUS, Y. Bone loss and fractures in multiple sclerosis: focus on epidemiologic and physiopathological features. **International Journal of General Medicine**, v. 4, p. 505-509, 2011.

DOVIO, A.; PERAZZOLO, L.; OSELLA, G.; VENTURA, M.; TERMINE, A.; MILANO, E.; BERTOLOTTI, A.; ANGELI, A. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, p. 4923-4928, 2004.

DOVIO, A.; PERAZZOLO, L.; SABA, L. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor α and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption. **European Journal of Endocrinology**, v. 154, n. 5, p. 745-751, 2006.

DE VRIES, F.; BRACKE, M.; LEUFKENS, H.G.; LAMMERS, J.W.; COOPER, C.; VAN STAA, T.P. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. **Arthritis & Rheumatism**, v. 56, p. 208-214, 2007.

EL-GHONEIMY, A.T.; GAD, A.H.; SAMIR, H.; SHALABY, N.M. Contribution of vitamin D to the pathogenesis of multiple sclerosis and its effect on bone. **Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 46, p. 209-222, 2009.

EL-HAIJ FULEIHAN, G.; DIB, L.; YAMOUT, B.; SAWAYA, R.; MIKATI, M.A. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. **Bone**, v. 43, p. 149-155, 2008.

ENGELKE, K.; KEMMLER, W.; LAUBER, D. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. **Osteoporosis International**, v. 17, p. 133-142, 2006.

ENSRUD, K.E.; WALCZAK, T.S.; BLACKWELL, T.L.; ENSRUD, E.R.; BARRETT-CONNOR, E.; ORWOLL, E.S. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. **Neurology**, v. 71, p. 723-730, 2008.

FARHAT, G.; YAMOUT, B.; MIKATI, M.A.; DEMIRJIAN, S.; SAWAYA, R.; ELHAJJ FULEIHAN, G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. **Neurology**, v. 58, p. 1348-1353, 2002.

FEINSTEIN, A. Multiple sclerosis and depression. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 17, n. 11, p. 1276-81, 2011.

FISNIKU, L.K.; BREX, P.A.; ALTMANN, D.R. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. **Brain**, v. 131, p. 808-817, 2008.

FORMICA, C.A.; COSMAN, F.; NIEVES, J.; HERBERT, J.; LINDSAY, R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. **Calcified Tissue International**, v. 61, p.129-133, 1997.

FREDIANI ,B.; FALSETTI ,P.; BISOGNO, S.; BALDI, F.; ACCIAI, C.; FILIPPOU, G.; BACARELLI, M.R.; FILLIPONI, P.; GALEAZZI, M.; MARCOLONGO, R. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. **Journal of Rheumatology**, v. 31, p. 1083-1087, 2004.

FUKASAWA, T.; YABE, I.; KIKUCHI S.; SASAKI, H.; HAMADA, T.; MIYASAKA, K.; TASHIRO, K. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese. **Journal of Neurological Sciences**, v. 166, p. 47-52, 1999.

GARNERO, P.; DELMAS, P.D. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus M, Feldman D, Kelsey J (eds.) **Osteoporosis**. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press, v. 2, p. 459-477, 2001.

GIBSON, J.C.; SUMMERS, G.D. Bone health in multiple sclerosis. **Osteoporosis International**, v. 11, p. 1644-1648, 2011.

GOODIN, D.S.; FROHMAN, E.M.; GARMANY, G.P. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology and the MS council for clinical practice guidelines. **Neurology**, v. 58, p. 169-178, 2002.

HANEY, E.M.; CHAN, B.K.S.; DIEM, S.J. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 12, p. 1246-1251, 2007.

HANEY, E.M.; WARDEN, S.J. Skeletal effects of serotonin (5- hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from clinical studies. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**. v. 8, p. 133-145, 2008.

HAYES, C.E.; NASHOLD, F.E.; SPACH, K.M.; PEDERSEN, L.B.; The immunological functions of the vitamin D endocrine system. **Cellular & Molecular Biology**, v.49, p. 277-300, 2003.

HAWKES, C.H. Are multiple sclerosis patients risk-takers? **Quarterly Journal of Medicine** , v. 98, p. 895-911, 2005.

HEARN, A.P.; SILBER, E. Osteoporosis in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 16, p. 1031-1043, 2010.

HIREMATH, G.; CETTOMAI, D.; BAYNES, M.; RATCHFORD, J.; NEWSOME S.; HARRISON, D.; KERR, D.; GREENBERG, B.; CALABRESI, P. Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 15, n. 6, p. 735-740, 2009.

HAMRICK, M.W. Leptin, bone mass, and the thrifty phenotype. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, p. 1607-1611, 2004.

HOLDEN, K.; ISAAC, C.L. Depression in multiple sclerosis: reactive or endogenous? **The Clinical Neuropsychologist**, v. 25, n. 4, p. 624-639, 2011.

HOLICK, M.F. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. **Southern Medical Journal**, v. 98, p. 1024-1027, 2005.

HOLICK, M. F.; Vitamin D: extraskelatal health. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 381-400, 2010.

HOLMOY, T.; HESTVIK, A.L. Multiple sclerosis: immunopathogenesis and controversies in defining the cause. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, p. 271-278, 2008.

HOTERMANS, C.; DIVE, D.; RINKIN-LEROY, M.; MALAISE, M.; MOONEN, G.; FRANCHIMONT, N. Hip bone mineral density is correlated with EDSS in patients with multiple sclerosis. **Journal of Neurology**, v. 257, n. 3, p. 410-418, 2006.

HUR E.M.; YOUSSEF, S.; HAWS, M.E.; ZHANG, S.Y; SOBEL, R.A; STEINMAN, L. Osteopontin-induced relapse and progression of autoimmune brain disease through enhanced survival of activated T cells. **Nature Immunology**, v. 8, p. 74-83, 2007.

ISHII, M.; EGEN, J.G.; KLAUSCHEN, F. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. **Nature**, v. 458, n. 7237, p. 524-528, 2009.

JIA, D.; O'BRIEN, C.A.; STEWART, S.A.; MANALOGAS, S.C.; WEINSTEIN, R.S. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. **Endocrinology**, v. 147, n. 12, p. 5592-5599, 2006.

JIANG, S.D.; DAI, L.Y.; JIANG, L.S. Osteoporosis after spinal cord injury. **Osteoporosis International**, n. 17, p. 180-192, 2006.

JORGENSEN L.; JACOBSEN, B.K.; WILSGAARD, T.; MAGNUS, J.H. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. **Osteoporosis International**, v. 11, p. 381-387, 2000.

KAMPMAN, M.T.; WILSGAARD, T.; MELLGREN, S.I. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. **Journal of Neurology**, v. 254, p. 471-477, 2007.

KAMPMAN, M.T; BRUSTAD, M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway. **Neuroepidemiology** , v. 30, p.140-146, 2008.

KANIS, J.A. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. **Technical Report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Center**; 2008.

KANIS, J.A.; MELTON, L.J.; CHRISTIANSEN, C.; JOHNSTON, C.C.; KHALTAEV, N. The diagnosis of osteoporosis. **Journal of Bone Mineral Research**, v. 9, n. 8, p. 1137-1141, 1994.

KANTARCI, O.; WINGERCHUK, D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. **Current Opinion in Neurology**, v. 19, p. 248-254, 2006.

KHOSLA, S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. **Journal of Bone Mineral Research**, v. 22, n. 10, p.1470-1489, 2007.

KHOSLA, S; RIGGS BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v. 34, p. 1015-1030, 2005.

KIMLIN, M.G. Geographic location and vitamin D synthesis. **Molecular Aspects of Medicine**, v.29, p. 453-461, 2008.

KRAEMER, W.J. Endocrine responses and adaptations to strength training. *Strength and Power in Sport*. In: Komi ,P.V.; editor. Oxford: **Blackwell Scientific Publications**, p. 291-304, 1992.

KRAGT, J.; VAN A.B.; KILLESTEIN, J.; DIJKA STRA, C.; UITDEHAAG, B.;POLMAN, C.; LIPS, P. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 15, p. 9-15, 2009.

KUMANDAS, S.; KOKLU, E.; GUMUS, H. Effect of carbamezapine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 19, p. 529-534, 2006.

KURBAN, S.; AKPINAR, Z.; MEHMETOGLU, I. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin levels in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 14, p. 431-432, 2008.

LAKATOS, P.; NAGY, Z.; KISS, L. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. **Z Rheumatology**, v. 59, n. 1, p. 48-52, 2000.

LAMBERT, C.P.; LEE, A.R.; EVANS, W.J. Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation** v. 83, p. 1559-1561, 2002.

LAZOURA, O.; GROUMAS, N.; ANTONIADOU, E. Bone mineral density alterations in upper and lower extremities 12 months after stroke measured by peripheral quantitative computed tomography and DXA. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 11, n. 4, p. 511-517, 2008.

LIN, C.; JIANG, X.; DAI, Z. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/ β -catenin signaling. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 24, n. 10, p. 1651-1661, 2009.

LLEWELLYN, D.J.; LANG, I.A.; LANGA, K.M. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. **Archives of Internal Medicine**, v. 170, p. 1135-1141, 2010.

LIPS, P. Vitamin D physiology. **Progress in Biophysics & Molecular Biology**, v. 92, p. 4-8, 2006

LOGAN, W.C. JR; SLOANE, R.; LYLES, K.W.; GOLDSTEIN, B.; HOENIG, H.M. Incidence of fractures in a cohort of veterans with chronic multiple sclerosis or traumatic spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 89, p. 237-243, 2008.

LOSKUTOVA, N.; HONEA, R.A.; BROOKS, W.M.; BURNS, J.M. Reduced limbic and hypothalamic volumes correlate with bone density in early Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 20, p. 313-322, 2010.

LOSKUTOVA, N.; HONEA, R.A.; VIDONI, E.D.; BROOKS, W.M.; BURNS, J.M. Bone density and brain atrophy in early Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 18, p. 777-785, 2009.

LUBLIN, F.D.; REINGOLD, S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. **Neurology**, v. 46, p. 907-911, 1996.

LUCCHINETTI, C; BRUCK, W; PARISI, J. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. **Annals of Neurology**, v. 47, p. 707-717, 2000.

LYNGSTAD-BRECHAN, M.A.; TAUBOLL, E.; NAKKEN, K.O. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. **Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation**, v. 68, p. 759-766, 2008.

MANALOGAS, S.C. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 15, p. 1001-1005, 2000.

MAGGS, F.G; PALACE, J. The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process? **Multiple Sclerosis**, v. 10, p. 326-329, 2004.

MARRIE, R.A.; CUTTER, G.; TYRY, T.; VOLLMER, T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 73, p. 1394-1398, 2009.

MASTERMAN, T.; HILLERT, J. The telltale scan: APOE epsilon4 in multiple sclerosis. **Lancet Neurology**, v. 3, p. 331, 2004.

MATTNER, F.; SMIROLODO, S.; GALBIATI, F.; MULLER M.; Di Lucia P.; POLIANI P.L.; MARTINO G.; PANINA-BORDIGNON P.; ADORINI L. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1, 25-dihydroxyvitamin D(3). **European Journal of Immunology**, v. 30 p. 498-508, 2000.

MAZZIOTTI G.; ANGELI, A.; BILEZIKIAN, J.P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 17, p.144-149, 2006.

MEZUK, B.; EATON, W.W.; GOLDEN, S.H.; WAND, G.; LEE, H.B. Depression, Antidepressants, and Bone Mineral Density in a Population-Based Cohort. **The Journals of Gerontology**, v. 63, n. 12, p. 1410-1415, 2008.

MILLER, D.H.; GROSSMAN, R.I.; REINGOLD, S.C. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. **Brain**, v. 121, p. 3-24, 1998.

MODLESKY, C.M.; MAJUNDAR, A. NARASIMHAN, S.; DUDLEY, G.A. Trabecular bone microarchitecture is deteriorated in men with spinal cord injury. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 1, p. 48-55, 2004.

MODLESKY, C.M.; SLADE, J.M.; BICKEL, C.S.; MEYER, R.A.; DUDLEY, G.A.. Deteriorated geometric structure and strength of the midfemur in men with complete spinal cord injury. **Bone**, v. 36, n. 2, p. 331-339, 2005.

MOEN, S.M.; CELIUS, E.G.; SANDVIK, L.; NORDSLETTEN, L.; ERIKSEN, E.F.; HOLMØY, T. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. **Neurology**, v. 77, p. 151-157, 2011.

MOHR, D.C.; HART, S.L.; JULIAN, L. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. **BMJ**, v. 328, p. 731, 2004.

MOJTAHEDI, M.C.; SNOOK, E.M.; MOTL, R.W.; EVANS, E.M. Bone health in ambulatory individuals with multiple sclerosis: impact of physical activity, glucocorticoid use, and body composition. **Journal of Rehabilitation Research and Development**, v. 45, p. 851-861, 2008.

MUNDY, G.R. Osteoporosis and inflammation. **Nutrition Reviews**, v. 65 p. 147-151, 2007.

MUNGER, K.L.; LEVIN L.I.; HOLLIS, B.W.; HOWARD, N.S.; ASCHERIO, A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. **JAMA**, v. 296, p. 2832-2838, 2006.

MUNGER, K.L.; ZHANG, S.M.; O'REILLY, E.; HERNAN, M.A.; OLEK, M.J.; WILLETT, W.C.; ASCHERIO, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. **Neurology**, v. 62, p. 60-65, 2004.

MURTHY, J. Antiepileptic drugs and bone health: dietary calcium and vitamin D the confounding factors. **Neurology India**, v. 58, p. 175-176, 2010.

NASHOLD, F.E.; MILLER, D.J.; HAYES, C.E. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 treatment decreases macrophage accumulation in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 103, p. 171-179, 2000.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: **National Osteoporosis Foundation**; 2010.

NIEVES, J.; COSMAN, F.; HERBERT, J.; SHEN, V.; LINDSAY, R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 44, p. 1687-1692, 1994.

NIINO, M.; FUKAZAWA, T.; KIKUCHI, S.; SASAKI, H. Therapeutic potential of vitamin D for multiple sclerosis. **Current Medical Chemistry**, v. 15, p. 499-505, 2008.

NORVAL, M.; CULLEN, A.P.; de GRUIJL, F.R.; LONGSTRETH, J.; TAKIZAWA, Y.; LUCAS, R.M.; NOONAN, F.P.; van der LEUN, J.C. The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 6, p. 232-251; 2007.

ONTANEDA, D.; HYLAND, M.; COHEN, J.A. Multiple sclerosis: new insights in pathogenesis and novel therapeutics. **Annual Review of Medicine**, v. 63, p. 5.1-5.16, 2012.

OZGOCMEN, S.; BULUT, S.; ILHAN, N.; GULKESEN, A.; ARDICOGLU, O.; OZKAN, Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 23, p. 309-313, 2005.

PACK, A.M.; WALCZAK, T.S. Bone health in women with epilepsy: clinical features and potential mechanisms. **International Review of Neurobiology**, v. 83, p. 305-328, 2008.

PANG, M.Y.; ENG, J.J.; MCKAY, H.A.; DAWSON, A.S. Reduced hip bone mineral density is related to physical fitness and leg lean mass in ambulatory individuals with chronic stroke. **Osteoporosis International**, v. 16, p. 1769-1779, 2005.

PANIN, N.; GORDAY, W.J.; PAUL, B.J. Osteoporosis in hemiplegia. **Stroke**, v. 2, p. 41-47, 1971.

PEDERSEN, L.B.; NASHOLD, F.E.; SPACH, K.M.; HAYES, C.E. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting chemokine synthesis and monocyte trafficking. **Journal of Neuroscience Research**, v. 85, p. 2480-2490, 2007.

PEREIRA, R.C.; DELANY A.M.; CANALIS, E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CAAT-enhancer binding protein expression. **Bone**, v. 30, p. 685-691, 2002.

PETERLIK, M.; CROSS H.S. Dysfunction of the vitamin D endocrine system as common cause for multiple malignant and other chronic diseases. **Anticancer Research**, v. 26, p. 2581-2588, 2006.

PITTOCK, S.J.; MCCLELLAND, R.L.; MAYR, W.T. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. **Annals of Neurology**, v. 56, p. 303-336, 2004.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the Mc Donald criteria. **Annals of Neurology**, v. 69, p. 292-302, 2011.

PONSONBY, A.L; MCMICHAEL, A.; VAN DER MEI, I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. **Toxicology**, n. 181-182, p. 71-78, 2002.

POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG, L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. **Annals of Neurology**, v. 13, p. 227-231, 1983.

PROCTOR, D.N.; MELTON, L.J.; KHOSLA, S.; CROWSON, C.S.; O'CONNOR, M.K.; RIGGS, B.L. Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. **Osteoporosis International**, v. 11, p. 944-952, 2000.

PUGLIATTI, M.; HARBO, H.F; HOLMOY, T.; KAMPMAN, M.T.; MYHR, K.M.; RIISE, T.; WOLFSON, C. Environmental risk factors in multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 188, p. 34-40, 2008.

QIN, C.; BABA, O.; BUTLER, W.T. Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v. 15, n. 3, p. 126-136, 2004.

RAMNEMARK, A.; NYBERG, L.; LORENTZON, R. Hemiosteoporosis after severe stroke, independent of changes in body composition and weight. **Stroke**, v. 30, p. 755-760, 1999.

RUNMARKER, B.; ANDERSEN, O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. **Brain**, v. 118, p. 253-261, 1995.

REJDAK, K.; JACKSON, S.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. **British Medical Bulletin**, v. 95, p. 79-104, 2010.

ROCHEFORT, G.Y.; PALLU, S.; BENHAMOU, C.L. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. **Osteoporosis International**, v. 21, n. 9, p. 1457-1469, 2010.

ROCKVILLE, M.D. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. **US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General**; 2004.

RUNMARKER, B.; ANDERSEN, O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. **Brain**, v. 116, p. 117-134, 1993.

SABO, D.; BLAICH, S.; WENZ W.; HOHMANN M.; LOEW M.; GERNER H.J. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury. A cross sectional study in 46 male patients with dual-energy X-ray absorptiometry. **Archives of Orthopaedic Trauma Surgery**, v. 121, p. 75-78, 2001.

SCHWID, S.R.; GOODMAN, A.D.; EDWARD, P.J.; MCDERMOTT, M.P.; MATTSON, D.H. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. **Archives of Neurology**, v. 53, p. 753-757, 1996.

SHUHAIBAR, M.; MCKENNA, M.J.; AU-YEONG, M.; REDMOND, J.M.T. Favorable effect of immunomodulator therapy on bone mineral density in multiple sclerosis. **Irish Journal of Medical Sciences**, v. 178, p. 43-45, 2009.

SIBLEY, W.A.; BAMFORD, C.R.; CLARK, K.; SMITH, M.S.; LAGUNA, J.F. A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. **Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry**, v. 54, p. 584-589, 1991.

SIOKA, C.; KYRITSIS, A.P.; FOTOPOULOS, A. Multiple sclerosis, osteoporosis, and vitamin D. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 287, n. 1-2, p.1-6, 2009.

SIOKA, C.; PAPAKONSTANTINOY, S.; FOTOPOULOS, A.; ALAMANOS, Y.; GEORGIU, A.; TSOULI, S.; PELIDOU, S.H.; KYRITSIS, A.P.; KALEF-EZRA, J. Bone mineral density in ambulatory patients with multiple sclerosis. **Neurological Sciences**, v. 32, n. 5, p. 819-824, 2011.

SLADE, J.M.; BICKEL, C.S.; MODLESKY, C.M.; MAJUMDAR, S.; DUDLEY, G.A. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 3, p. 263-272, 2005.

SMOLDERS, J.; PEELLEN, E.; THEWISSEN, M.; MENHEERE, P.; COHEN-TERVAERT, J.W.; HUPPERTS, R.; DAMOISEAUX, J. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 8, n. 7, p. 621-626, 2009.

SOILU-HANNINEN, M.; AIRAS, L.; MONONEN, I.; HEIKKILA, A.; VILJANEN, M.; HANNINEN, A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v.11, p. 266-271, 2005.

SOILU-HANNINEN, M.; LAAKSONEN, M.; LAITINEN, I.; ERALINNA, J.P.; LILIUS, E.M.; MONONEN, I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry** v. 79, p. 152-157, 2008.

ST-ARNAUD, R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 473, p. 225-230, 2008.

STEFFENSEN, L.H.; MELLGREN, S.I.; KAMPMAN, M.T. Predictors and prevalence of low bone mineral density in fully ambulatory persons with multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 257, p. 410-418, 2010.

STEINMAN, L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 6, p. 440-447, 2009.

STEPAN, J.J.; HAVRDOVA, E.; TYBLOVA, M.; HORAKOVA, D.; TICHA, V.; NOVAKOVA, I.; ZIKAN, V. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids. **Clinica Chimica Acta**, v. 348, p. 147-154, 2004.

TAKATA, S.; YASUI, N. Disuse osteoporosis. **Journal of Investigative Medicine**, v. 48, n. 3, p. 147-156, 2001.

TAKEDA, S.; Osteoporosis: a neuroskeletal disease? **International Journal of Biochemistry & Cell Biology** v. 41, p. 455-459, 2009.

TAKEDA, S.; ELEFTERIOU, F.; LEVASSEUR, R.; Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. **Cell**. v. 111, p.305-317, 2002.

TAKKOUICHE, B.; MONTES-MARTINEZ, A.; GILL, S.S.; ETMINAN, M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. **Drug Safety**, v. 30, p. 171-184, 2007.

TATSUMI S.; ISHII, K.; AMIZUKA, N. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. **Cell Metabolism**, v. 5, n. 6, p. 464-475, 2007.

TERZI, T.; TERZI, M.; TANDER, B.; CANTURK, F.; ONAR, M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 17, p.1260-1264, 2010.

THACHER, T.D.; CLARKE, B.L. Vitamin D Insufficiency. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, p. 50-60, 2011.

THIELSCHER, C.; THIELSCHER, S.; KOSTEV, K. The risk of developing depression when suffering from neurological diseases. **German Medical Science**. v. 11, 2013. Doc02. DOI: 10.3205/000170.

THOMPSON, A.J.; MONTALBAN, X.; BARKHOF, F. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. **Annals of Neurology**, v. 47, p. 831-835, 2000.

THOMPSON, A.J.; POLMAN, C.H.; MILLER, D.H. Primary progressive multiple sclerosis. **Brain**, v. 120, p. 1085-1096, 1997.

TIAN, X.; JEE, W.S.S.; Li, X.; PASZTY, C.; KE, H.Z. Sclerostin antibody increases bone mass by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a hindlimb-immobilization rat model. **Bone**, v. 48, n. 2, p. 197-201, 2011.

TREMLETT, H.; VAN DER MEI, I.A.; PITTAS, F.; BLIZZARD, L.; PALEY, G.; MESAROS, D.; WOODBAKER, R.; NUNEZ, M.; DWYER, T.; TAYLOR, B.V.; PONSONBY, A.L. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. **Neuroepidemiology**, v. 31, p. 271-279, 2008.

TROIANO, R.A.; JOTKOWITZ, A.; COOK, S.D.; BANSIL, S.; ZITO, G. Rate and types of fractures in corticosteroid-treated multiple sclerosis patients. **Neurology**, v. 42, p. 1389-1391, 1992.

TUZUN, S.; ALTINTAS, A.; KARACAN, I.; TANGUREK, S.; SAIP, S.; SIVA, A. Bone status in multiple sclerosis: beyond corticosteroid. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 9, p. 600-604, 2003.

URANO, W.; FURUYA, T.; INOUE, E. Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 27, n. 5, p. 574-583, 2009.

VAN DER MEI, I.A.; PONSONBY, A-L; DWYER, T.; BLIZZARD, L.; TAYLOR, B.V.; KILPATRICK, T.; BUTZKUEVEN, H.; MCMICHAEL, A.J. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. **Journal of Neurology**, v. 254, p. 581-590, 2007.

VAN STAA, T.P.; LAAN, R.F.; BARTON, I.P.; COHEN, S.; REID, D.M.; COOPER, C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. **Arthritis & Rheumatism**, v. 48, p. 3224-3229, 2003.

VAN STAA, T.P.; LEUFKENS, H.G.; ABENHAIM, L. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, v.15, p. 993-1000, 2000.

VAN STAA, T.P.; LEUFKENS, H.G.; COOPER, C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 13, p. 777-787, 2002.

VAN STAA, T.P.; GEUSENS, P.; POLS, H.A.; DE, L.C.; LEUFKENS, H.G.; COOPER, C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. **Quarterly Journal of Medicine**, v. 98, p. 191-198, 2005.

VAROGLU, A.O.; VAROGLU, E.; BAYRAKTAR, R.; AYGUL, R.; ULVI, H.; YILDIRIM, K. The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 23, p. 25-29, 2010.

VATTAKATUCHERY, J.J.; RICKARDS, H.; CAVANNA, A.E. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 23, n. 3, p. 261-276, 2011.

VERDEL, B. M.; SOUVEREIN, P. C.; EGBERTS, T. C. G.; VAN STAA, T. P. LEUFKENS, H.G.M.; VRIES, F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. **Bone**, v. 47, n. 3, p. 604-609, 2010.

VESTERGAARD, P.; REJNMARK, L.; MOSEKILDE, L. Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures. **Calcified Tissue International** v. 82, p. 249-257, 2008.

WALDORFF, E. I.; CHRISTENSON, K. B.; COONEY, L. A.; GOLDSTEIN, S. A. Microdamage repair and remodeling requires mechanical loading. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 25, n. 4, p. 734-745, 2010.

WARDEN, S. J.; ROBLING, A.G.; HANEY, E. M.; TURNER, C.H.; BLIZIOTES, M. M. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). **Bone**, v. 46, n. 1, p. 4-12, 2010.

WEINSTEIN, R.S.; CHEN, J.R.; POWERS, C. C. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. **Journal of Clinical Investigation**. v. 109, p. 1041-1048, 2002.

WEINSTEIN, R. S. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. **Bone**, v. 46, n. 3, p. 564-570, 2010.

WEINSTEIN, R.S. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, p. 62-70, 2011.

WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; GALLAGHER, E.; BAIER, M.; GREEN, L.; FEICHTER, J.; PATRICK, K.; MILLER, C.; WREST, K.; RAMANATHAN, M. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 10, p. 170-175, 2004.

YADAV, V.K.; OURY, F.; SUDA, N. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. **Cell**. v. 138, p. 976-989, 2009.

YUAN, F. L.; LI, X.; LU, W. G. Regulatory T cells as a potent target for controlling bone loss. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, vol. 402, n. 2, p. 173-176, 2010.

ZIKAN, V. Bone Health in Patients with Multiple Sclerosis. **Journal of Osteoporosis**, DOI:10.4061/2011/596294, 2011.

ZORZON, M.; ZIVADINOV, R.; LOCATELLI, L.; GIUNTINI, D.; TONCIC, M.; BOSCO, A.; NASUELLI, D.; BRATINA, A.; TOMMASI, M.A.; RUDICK, R.A.; CAZZATO, G. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, v. 12, p. 550-556, 2005.

ZULIANI, C.; PRETO, S.; ANDRETTA, E.; BARONI, L. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 3, p. 115-119, 2010.

ANEXO A - RESUMO COMPARATIVO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS DE MASSA ÓSSEA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Autor/Ano	Grupo	Idade	EDSS	Parâmetros Avaliados	DMO	Outros Achados	Conclusões	Observações
NIEVE et al. (1994) EUA	80 M sem grupo controle	44.24 ± 7.97	5.15 ± 1.22	DMO metabolismo ósseo Dieta e exposição solar	Diminuída 1 a 2 DP Relação inversa com EDSS	Média da 25 OHD baixa 23% com def. e 13% com PTH alto	Relação direta da DMO com 25-OH D Sem relação com dose de corticóides.	80% com baixa ingestão e 40% com baixa exposição solar.
SCHI et al. (1996) EUA	Antes 30 Após 17 Sem grupo controle	45 ± 10	Não calculado	DMO 6 meses após pulso Reavaliados em 2, 4 e 6 meses	Reduzida no colo pré-pulso Lombar normal	Aumento de 1.7% 6 meses pós pulso na lombar (p=0.02) Colo do fêmur não mudou em média.	DMO diminuída na EM sem relação com a dose cumulativa de corticoide. A pulso isolada não reduziu DMO no grupo de deambulação plena. A mudança de DMO do colo foi mais pela inatividade do que pelo corticoide.	Após a pulso a DMO do colo piorou 1.6% naqueles com auxílio para deambulação e aumentou 2.9% nos que deambulavam plenamente (p=0.04).
FORMICA et al. (1997) EUA	71 M. 20 na menopausa 71 Controles	45.6 ± 1.1	0-6.5 >6.5	Conteúdo mineral ósseo total Massa magra Massa gorda	Redução do conteúdo mineral ósseo apenas com EDSS >6.5 (8%, -0.3 +/- 0.1 DP, P<0.04) r = 0.33, P < 0.01	Redução na massa magra apenas no grupo com EDSS >6.5 (5%, -0.3 +/- 0.1 DP. P<0.01) r = 0.41, P < 0.01	A inatividade física foi a principal causa de redução da BMC. Os glicocorticóides foram a principal causa de redução da massa magra. A redução da massa magra contribuiu para menor BMC encontrado.	Não houve diferenças nos achados entre o grupo controle e o grupo de EM que deambulava plenamente.

Autor/Ano	Grupo	Idade	EDSS	Parâmetros Avaliados	DMO	Outros Achados	Conclusões	Observações
COSM AN et al (1998) EUA	36M 18H Na EM 35M 14 H controle	40 ± 1.4 PM 55 ± 1.4 Menopa usa 46 ± 2.9 H	6.5 PM 6.3 pós menop 7.0 H	DMO nos momentos 0/1/2 anos Dosagem de 25OHD	Diminuiu ao longo de 2 anos no colo 3 e 6 %/ano em pre e pós-menop resp.	Perda de 0.5 e 0.8%/ano nos controles 7.3% ano em H x 1.6% no controle	Status da deambulação e uso de corticóide por > 5 meses foram preditores de perda óssea. Perda óssea em lombar e colo foi mais rápida nos pacientes com baixa 25OHD 1.9%/ano p < 0.04 e 5.6%/ano p < 0.0001, respectivamente.	Fraturas ocorreram em 22% x 2% p < 0.002.
TUZU N et al.(2003) TURQ UJA	46M 19H 72CONT (42M/30H)	33.5 ± 5.3 M. 35.1 ± 5.5 H.	3.6 ± 2.3 M 3.5 ± 1.9 H	DMO, 25-OHD, marcadores de metabolismo ósseo FIM	Diminuída em todos os sítios nos pacientes x controles p < 0.0001	Relação negativa com FA, tempo de doença e status funcional no trocanter em mulheres	Massa óssea diminuída e relação significativa com EDSS, FIM e duração de doença nas mulheres.	Sem relação com corticóides, 25OHD ou outros marcadores.
DOVI O et al. (2004) ITALI A	11M 2H pre menop	32 ± 2 (22-41)	EDSS 1.9 ± 0.3 (0.5-4.5)	Marcadores ósseos D0/D10/3 meses DMO colo/lombar e total e USG calcâneo D0 e 6 meses depois	Sem diferenças Na DMO e USG em 6 meses	Queda da osteocalcina e PINP P < 0.0001 Queda leve da FA óssea. Aumentos após 3 meses Aumento de Ctx e Uca com queda no D10	Pulsoterapia diminuiu imediata e persistentemente a formação e aumenta rápida e transitoriamente a reabsorção óssea. Descontinuação é seguida de alto turnover.	10 pacientes com INF-B.

Autor/Ano	Grupo	Idade	EDSS	Parâmetros Avaliados	DMO	Outros Achados	Conclusões	Observações
WEIN STOC K-GUTT MAN et al. (2004) EUA	40 H várias formas da doença	51.29 ± 8.7	5.8 ± 1.9	DMO colo e lombar Metabolismo ósseo	80% massa óssea reduzida	Baixa 25OHD em 37.5%	EDSS e IMC: fatores importantes relacionados com a DMO. Sem associação do uso do corticóide com DMO na análise multivariada.	17 osteopenia 15 osteoporose 21% fraturas
OZGO CMEN et al. (2005) TURQ UIA	31 Pacientes (12H/19M) Pré-menop. 30 Cont.	38.2 (10.1)	EDSS 3.13 (2.0)1-8 FIM m. 84(11)	DMO e 25OHD	Menor em L2-L4 e fêmur na EM x controles	Menor nível de 25OHD na EM (17.3 ng/ml vs 43.1 ng/ml; P < 0.001	Correlação inversa da DMO fêmur e EDSS. Sem relação em L2-L4 Correlação inversa da dose cumulativa de corticóide e DMO apenas em fêmur.	61% com 25OHD <20ng/ml Status de deambulação foi considerado o principal fator relacionado. Corticóide e 25OHD contribuem.
ZORZ ON et al. (2005) ITALI A	43 pacientes (29M 4H) 61 cont. (41M/20H)	43.3 (26-63) na pulso regular. 41.7 (27-62) na pulso-surto	1.6 (1.3) na pulso regular x 2.8 (2.1) Na pulso - surto	DMO lombar e colo femural Marcadores do metabolismo ósseo	Sem diferença em relação aos controles	Marcadores do metabolismo ósseo sem diferenças x controles	DMO não se relacionou com a dose cumulativa de glicocorticóides. Relação inversa entre DMO do colo e EDSS após ajuste das outras variáveis r= -0.31, P =0.05.	Frequencia de osteopenia maior nos pacientes p=0.016 e apenas no grupo pulso-surto (>EDSS). Achados sugerem que diminuição de mobilidade deve contribuir mais que as pulsos.

Autor/Ano	Grupo	Idade	EDSS	Parâmetros Avaliados	DMO	Outros Achados	Conclusões	Observações
MOJT AHED I et al. (2008) IRLAN DA	29 M Sem controle	45.1 ± 9 anos	2.9 ± 1.2	DMO total, colo e lombar , BMC Composição corporal USG calcâneo Pedômetro e acelerômetro	Média do z e t- score dentro da faixa normal	Acelerômetro correlacionou-se com BMC do fêmur r=0.5 p=0.010 após ajustes Massa magra correlacionou-se com BMC total e femural e medidas do USG. Massa gorda apenas com USG	Não houve associação do corticóide com medidas ósseas. EDSS correlação inversa com pedômetro e acelerômetro (p=0.03 e p=0.02). Massa magra foi um preditor da BMC total e fêmur (p=0.04 e p=0.001). Massa gorda foi um preditor independente da DMO lombar p=0.05.	Peso associado positivamente com DMO e BMC de todos os sítios.
TERZI et al (2010) TURQ UIA	52 M pre menop. 41 M cont.	36.1 ± 7.4	EDSS: 2.2 (0-5) FIM m. 81.4 (69-89)	DMO L2-L4 e femur Marcadores de metabolismo ósseo	T e Z score em lombar e fêmur mais baixos x controles (p<0.01)	Baixos níveis de 25-OHD e osteocalcina. Altos níveis de PTH, FA piridinolina e deoxipiridinolina (p<0.05) x controles	Associação negativa do EDSS e DMO. Não encontrou associação com o uso de corticóides. Correlação negativa com o tempo de doença. Relação com 25OHD e DMO.	Não houve associação dos marcadores ósseos com outros parâmetros. Correlação com o FIM total e T/Z score do colo.
STTE FENS EN et al. (2010) NORU EGA	55 M e 25H Sem controle	18 a 50 anos	EDSS ≤ 5.0	DMO lombar, femur e antebraço 25OHD e outros	19 apresentaram z- score ≤ - 2	Associação com exposição solar dos 16-20 anos e DMO no rádio Nenhum com 25OHD baixa	Associação de DMO e distância de caminhada. Não houve associação com 25OHD. Pulsoterapia não afetou massa óssea. Sem diferenças para interferon B na DMO.	Encontrou associação da força nas mãos com DMO do rádio. Achou melhor correlação com a capacidade de caminhar do que com EDSS.

Autor/Ano	Grupo	Idade	EDSS	Parâmetros Avaliados	DMO	Outros Achados	Conclusões	Observações
SIOK A et al. (2011) GRECIA	46 M 24 H 100 CONT.	34.3 ± 9 (21-60)	1.5 ± 1.8 (0-5.5)	DMO	Diminuída em todos os sítios nos H e no fêmur nas M	Relação com idade e IMC	Reduzida em 8% em todos os sítios nos H e em 6% no fêmur total em M. Frequência de osteopenia e osteoporose teve relação com corticóide e número de surtos.	Sem relação de DMO com EDSS, dose de corticóide, Número de surtos e tabagismo.
MOEN et al. (2011) NORU EGA	71M 28H 27 SCI/72 EM 2 GRUPOS CONTRO LE: 99 + 60	37.1 ± 8.3	1.0 (0-6.0) Só 2 com EDSS >3.5	DMO em 7 sítios-(84 P. em até 2 anos do 1º sintoma 1.6 ± 1.3) questionário de fatores de risco	Diminuída em colo femoral direito	50.5% pacientes com osteoporose ou osteopenia x 37.1% controles (p=0.034)	DMO só foi estatisticamente menor em colo femoral direito. T score estatisticamente diminuído em fêmur total direito e esquerdo e colo direito.	39 usando drogas modificadoras, 38 com pulsoterapias 15% osteoporose em EM e 0% em SCI (p=0.031) Sem relação com pulsoterapias ou drogas modificadoras.
BATIS TA et al. (2012) PORT UGAL	56 TOTAL 42 M. SEM CONTRO LE	43.5 ± 6.5	2.5 (0-4.5)	DMO MACFIMS FSS BDI-FS	41.1% osteopenia ou osteopor.	3 com osteoporose e fraturas	Relação com EDSS (p=0.001) e comprometimento cognitivo (p=0.008- 59.3% x 24.1%) de forma independente. DMO lombar sem diferenças significativas. BVMT-R TL com relação significativa com DMO fêmur.	Sem relação com idade, sexo, duração e subtipo da doença, número de surtos, dose de corticóides nos 2 anos anteriores, fadiga e depressão.

Abreviações: M: mulheres; DMO: Densidade Mineral Óssea em g/cm²; DP: desvio padrão; Def: deficiência; EDSS: Expanded Disability Status Scale; PTH: Hormônio Paratireoideano; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D; EM: Esclerose Múltipla; BMC: Conteúdo Mineral Ósseo em gramas; H:homens; PM: pré- menopausa; menop: menopausa; resp: respectivamente; D0: antes da pulsoterapia ;D10: 10 dias depois do início da pulsoterapia; USG: Ultrassonografia; PINP: aminoterminal propeptídeo do tipo I colágeno FA: fosfatase alcalina CTX: Carboxi-terminal telopeptídeo tipo I do colágeno; UCa: Cálcio urinário de 24horas; INF-B: interferon beta; IMC:Índice de Massa Corporal; Cont:controles; FIM: Medida de Independência Funcional; FIM m: Medida de Independência funcional motora; No: número; SCI: Síndrome Clínica Isolada; MACFIMS: Avaliação Mínima da Função Cognitiva na Esclerose Múltipla; FSS: Escala de Severidade de Fadiga; BDI-FS: Inventário de Depressão de Beck-Teste Rápido; BVMT-R TL: Teste Breve de Memória Visuoespacial-Aprendizado Total.

ANEXO B - SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE (EDSS, KURTZKE)

B.1 Funções Piramidais

- 0. Normal
- 1. Sinais anormais sem incapacidade motora
- 2. Incapacidade mínima
- 3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
- 4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
- 5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia
- 6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

B.2 Funções Cerebelares

- 0. Normal
- 1. Sinais anormais sem incapacidade
- 2. Ataxia discreta em qualquer membro
- 3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
- 4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia
- V. Desconhecido

B.3 Funções do Tronco Cerebral

- 0. Normal
- 1. Somente sinais anormais
- 2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
- 3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
- 4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
- 5. Incapacidade de deglutir ou falar
- V. Desconhecido

B.4 Funções Sensitivas

- 0. Normal
- 1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
- V. Desconhecido

B.5 Funções Vesicais

- 0. Normal
- 1. Sintomas urinários sem incontinência
- 2. Incontinência {ou igual uma vez por semana
- 3. Incontinência }ou igual uma vez por semana
- 4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
- 5. Cateterização contínua
- 6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal

V. Desconhecido

B.6 Funções intestinais

0. Normal

1. < obstipação diária e sem incontinência
 2. Obstipação diária sem incontinência
 3. Obstipação < uma vez por semana
 4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
 5. Sem controle de esfíncter retal
 6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. desconhecido

B.7 Funções Visuais

0. Normal

1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
 2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
 3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
 5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
 6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

B.8 Funções mentais

0. Normal

1. Alterações apenas do humor
 2. Diminuição discreta da mentação
 3. Diminuição normal da mentação
 4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
 5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

B.9 Outras funções

0. Nenhuma

1. Qualquer outro achado devido à EM
2. Desconhecido

Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)

Escore	Característica	Score Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral grau 1 aceitável)	
1.0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1.5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2.0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3.0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3.5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4.0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4.5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5.0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5.5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6.0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6.5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7.0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7.5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8.0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8.5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidade e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9.0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9.5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	
ESCORE TOTAL		