

OGL– osteoporose associada à gestação e lactação

OPL – osteoporosis associated with pregnancy and lactation

Ricardo Finamore, Edson Pedroza dos Santos Júnior, Rodrigo Marques Paranaíba,
Fábio Lopes de Camargo, Frederico Barra de Moraes

RESUMO

A fratura por osteoporose associada à gestação e à lactação é um evento raro e de etiologia não estabelecida, até o momento. Ocorre mais comumente no terceiro trimestre da gestação ou no primeiro trimestre do período de amamentação, sendo a coluna o local mais afetado, nos seguimentos dorsal e lombar, podendo ocorrer na pelve, com menor incidência. Será apresentado caso clínico de fratura osteoporótica idiopática multissegmentar de coluna torácica e lombar em lactante, onde foi instituído, após a parada da amamentação, tratamento com anticorpo monoclonal humanizado, romosozumabe.

DESCRITORES: Osteoporose; gestação; lactação; fraturas vertebrais; romosozumabe.

ABSTRACT

Fracture by osteoporosis associated with pregnancy and lactation is a rare event and its etiology has not yet been established. It occurs most commonly in the third trimester of pregnancy or in the first trimester of breastfeeding, with the spine being the most affected site, in the dorsal and lumbar segments, and may occur in the pelvis, with a lower incidence. A clinical case of a multisegmental idiopathic osteoporotic fracture of the thoracic and lumbar spine in a lactating woman will be presented, where, after the cessation of breastfeeding, treatment with a humanized monoclonal antibody, romosozumab, was instituted.

KEYWORDS: Osteoporosis; pregnancy; lactation; vertebral fractures; romosozumab.

INTRODUÇÃO

A osteoporose associada à gestação e à lactação (OGL) é uma patologia incomum, estima-se a sua incidência é de 4 a 8 pacientes por milhão de habitantes. Pode, entretanto, causar fraturas da coluna vertebral nas regiões dorsal e lombar, e, em menor frequência no quadril, levando a um efeito negativo na qualidade de vida e a dificuldade no retorno às atividades habituais, com perda da capacidade de trabalho por longo tempo, nas pacientes acometidas^{1,3}.

A ocorrência das fraturas tem sua prevalência no terceiro trimestre da gestação e no primeiro trimestre da amamentação, sendo o principal sinal clínico a dor na região acometida, que mais comumente são a coluna dorsal ou lombar, associada à limitação funcional. A maioria dos casos ocorre na primeira gestação. Alguns fatores são sugeridos como de maior risco para OGP, tais como baixo índice de massa corporal, gestantes com

idade mais avançada, drogas que interfiram no metabolismo ósseo e pacientes com antecedente familiar de osteoporose, já alguns estudos não relacionam o índice de massa corporal com reabsorção óssea de cálcio na gestação e lactação, e há relatos de casos destas fraturas em pacientes sem fatores de risco.

O tratamento farmacológico da OGL é outro ponto onde não existe consenso, há relatos na literatura de tratamentos com bifosfonatos, com teriparatida e com denosumabe⁵, bem como com calcitonina, ranelato de estrôncio, cálcio e vitamina D¹. Devemos mencionar ainda os tratamentos não farmacológicos, no caso das fraturas, que compreendem as terapias de reabilitação, o uso de colete para imobilização e o tratamento cirúrgico.

Temos como objetivo neste trabalho relatar um caso de fratura osteoporótica idiopática multissegmentar de coluna torácica que foi tratada com anticorpo monoclonal humanizado, romosozumabe.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 31 anos, no terceiro mês de amamentação após parto normal da sua primeira gestação, inicia quadro de dor intensa e limitante nas regiões de coluna dorsal e transição dorso-lombar, não tem histórico de trauma. Sem antecedentes de fraturas ou doenças prévias.

Radiografias da coluna toracolombar e no VFA – vertebral fracture assesment, evidenciaram fraturas dos corpos vertebrais D10, D11, D12, L1, L4 e L5 por compressão, com acunhamentos de 10% a 40% (figura 1). O tratamento instituído foi a imobilização com colete de Jewett por 3 meses, e terapia analgésica feita com morfina 10 mg via oral de 6 em 6 horas por 30 dias, sendo retirada após melhora do quadro.

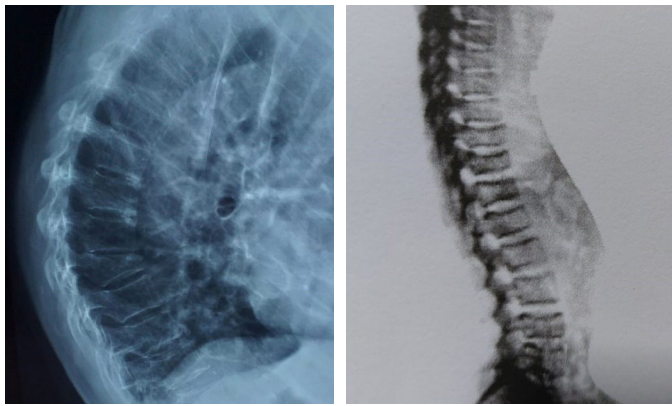
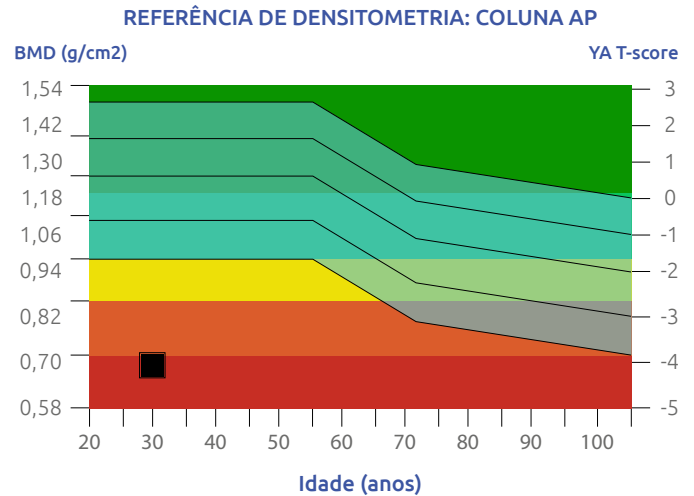
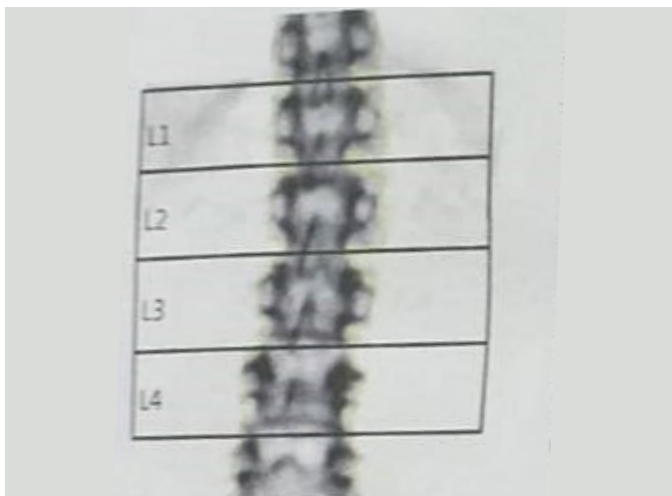


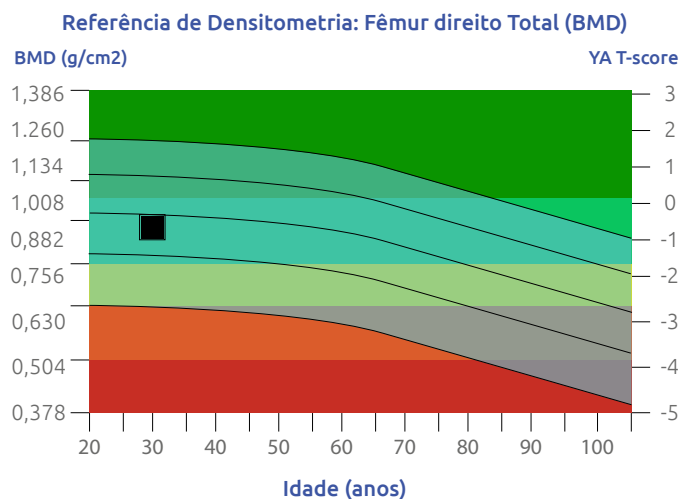
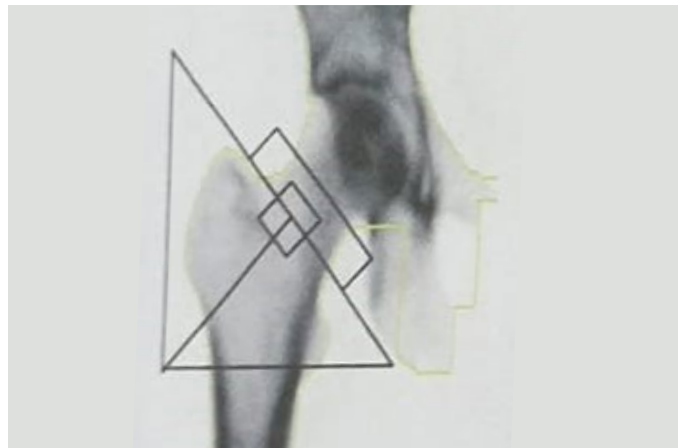
FIGURA 1. Radiografias da coluna toracolombar e no VFA – vertebral fracture assesment, evidenciaram fraturas dos corpos vertebrais D10, D11, D12, L1, L4 e L5 por compressão, com acunhamentos de 10% a 40%

Paciente veio para consulta osteometabólica após 3 meses de tratamento das fraturas da coluna com o cirurgião de coluna, apresentando densitometria óssea (maio de 2021) da coluna L1L4 com baixa massa óssea para idade, Z-escore de -4,3, com 43% de perdas, e no quadril com normalidade da massa óssea (figura 2).

Exame de sangue CTX-1 evidencia aumento da atividade osteoclástica, com valores de 0,678 ng-ml e referência para mulheres não menopausadas entre 0,025 e 0,573 ng-ml (Figura 3).



Região	BMD ¹ (g/cm ²)	Jovem adulto ² (%)	T-score	Corr. etária ³ (%)	Z-score
L1	0,604	53	-4,4	53	-4,6
L2	0,617	51	-4,9	51	-5,0
L3	0,731	61	-3,9	60	-4,1
L4	0,756	63	-3,7	62	-3,9
L1-L4	0,678	57	-4,2	57	-4,3



Região	BMD ¹ (g/cm ²)	Jovem adulto ² (%) T-score	Corr. etária ³ (%) Z-score
Coloco	0,983	95	-0,4
Total	0,914	91	-0,7

FIGURA 2. Densitometria óssea (maio de 2021) da coluna L1L4 com baixa massa óssea para idade, Z-escore de -4,3, com 43% de perdas, e no quadril com normalidade da massa óssea.

Foi então estabelecido o diagnóstico de fratura osteoporótica idiopática relacionada com gestação e lactação, uma doença rara. A paciente foi orientada a suspender imediatamente a amamentação e iniciar suplementação de vitaminas D e K, e minerais cálcio e magnésio.

Como a paciente apresentava uma perda significativa da massa óssea, atividade osteoclástica elevada e várias fraturas vertebrais, foi optado por usar um medicamento ativo potente, que pudesse tanto estimular a formação óssea como também bloquear a reabsorção. Foi escolhido então o romosozumabe 210 mg mensal por um ano, de forma off label pois a paciente ainda não parou de menstruar.

Após seis meses de tratamento com o romosozumabe a paciente melhorou 6% sua massa óssea na coluna L1L4, com Z-escore = -3,8, e não apresentou novas fraturas (Figura 3). E o CTX-1 caiu para 0,318 ng-ml, 50% do valor inicial em seis meses (Figura 4). Esses dois resultados evidenciam a ação formadora e anti-reabsortiva rápida do romosozumabe.

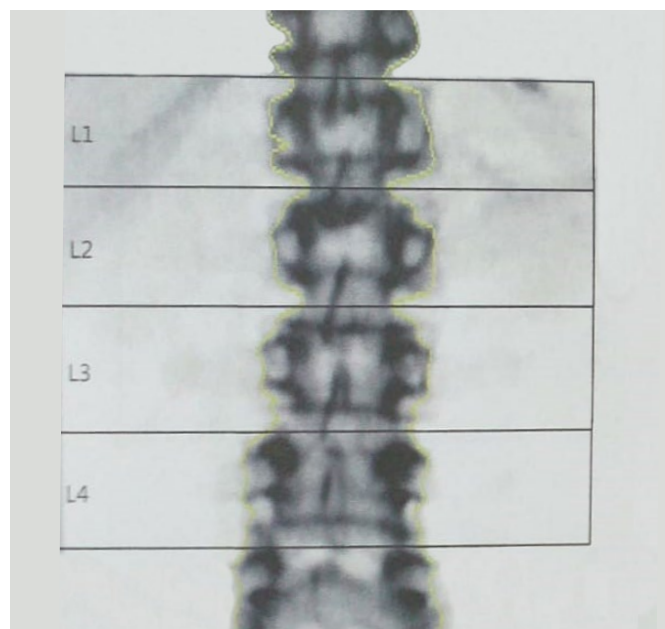
Após doze meses de tratamento com o romosozumabe a paciente melhorou 10% sua massa óssea na coluna L1L4, com Z-escore = -3,4, e não apresentou novas fraturas. A massa óssea do quadril permaneceu normal (Figura 5).

Foi proposto então para a paciente continuar por mais dois anos sem engravidar e usar o denosumabe 60 mg-ml de 6 em 6 meses para continuar o ganho de massa óssea e a prevenção de novas fraturas, semelhante ao que foi feito no estudo FRAME, com a diferença que nesse estudo as mulheres já eram pós menopausadas.

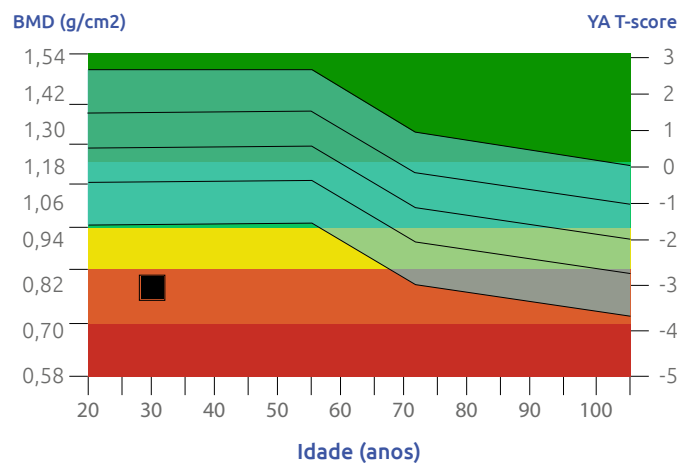
DISCUSSÃO

Durante a gestação e a amamentação ocorre um aumento da demanda de cálcio, pela mãe, devido as necessidades da formação do esqueleto fetal e da produção de leite. Aproximadamente de 2% a 3% do cálcio materno é transferido para o feto principalmente no 2º e 3º trimestre da gestação, sendo que na lactação é mobilizado de 200mg a 300mg de cálcio para produção do leite materno diariamente⁴.

Na gestação a demanda por cálcio vai crescendo e atinge seu pico no terceiro trimestre, essa demanda é suprida, neste período, pelo aumento da eficiência da absorção intestinal de cálcio, que estará praticamente duplicada. Já, durante a amamentação, existe uma maior mobilização de cálcio pela reabsorção óssea, principalmente dos ossos trabeculares. O mecanismo pelo qual há o aumento da absorção de cálcio durante a gestação é influenciada principalmente pela forma ativa da vitamina D, já sua reabsorção óssea na lactação é mediada principalmente



Tendência: L1-L4 (BMD) %Mudança em relação a anterior
Referência de Densitometria: L1-L4 (BMD)



Região	BMD ¹ (g/cm ²)	Jovem adulto ² (%) T-score	Corr. etária ³ (%) Z-score
L1	0,728	64	-3,3
L2	0,753	63	-3,7
L3	0,784	65	-3,5
L4	0,801	67	-3,3
L1-L4	0,769	65	-3,4

FIGURA 3. Densitometria óssea de novembro 2011, melhorou 6% sua massa óssea na coluna L1L4, com Z-escore = -3,8.

pelo hipostrogenismo e pela proteína relacionada ao paratormônio (PTHrP)^{2,3}.

A PTHrP é normalmente indetectável em não gestantes, e, a partir do primeiro trimestre da gravidez, tem seus níveis progressivamente aumentados até o terceiro trimestre, sendo,

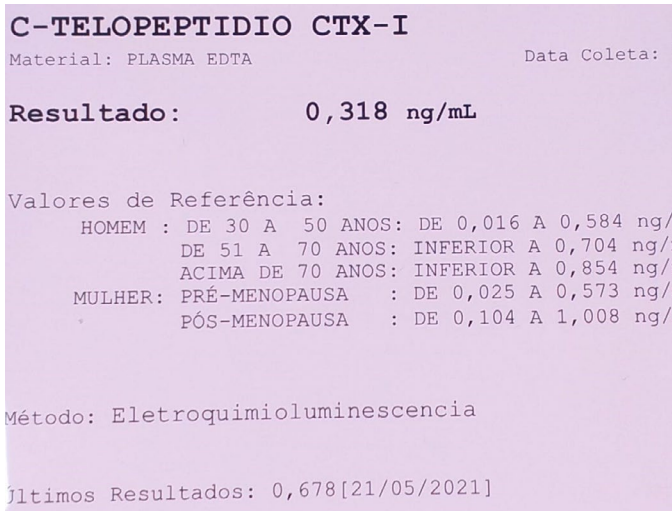
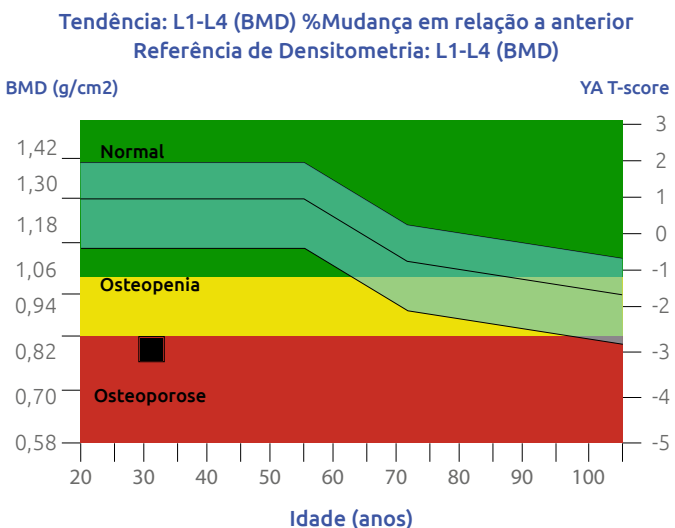


FIGURA 4. Dosagem de CTX-I em novembro 2021, que caiu para 0,318 ng-ml, 50% do valor inicial em seis meses.



Região	BMD ¹ (g/cm ²)	Jovem adulto ² (%) T-score	Corr. etária ³ (%) Z-score
L1	0,815	72	-2,6 69
L2	0,767	64	-3,6 67
L3	0,839	70	-3,0 68
L4	0,856	71	-2,9 68
L1-L2	0,787	68	-3,1 65
L1-L3	0,806	69	-3,0 63
L1-L4	0,820	69	-3,0 66
L2-L3	0,802	67	-3,3 67
L2-L4	0,821	68	-3,2 64
L1-L4	0,848	71	-2,9 66

FIGURA 5. Densitometria óssea de junho de 2022, melhorou 10% sua massa óssea na coluna L1L4, com Z-escore = -3,4.

responsável por níveis modestos de reabsorção óssea nesse momento. Após o parto e início da lactação, há a tendência da normalização dos índices de absorção de cálcio pelo intestino. Durante o aleitamento, o reflexo de sucção e os altos níveis de prolactina suprimem o hormônio liberador de gonadotrofinas, o que inibe a liberação de gonadotrofinas e a função ovariana, levando a níveis baixos de estradiol. A elevação da prolactina e queda do estradiol estimulam o tecido mamário à produção do PTHrP, aumentando drasticamente seus níveis durante a lactação.

Há uma estreita relação entre o metabolismo do cálcio durante a lactação e os baixos níveis de estradiol associado ao aumento do PTHrP⁴, influenciando na reabsorção óssea de cálcio neste período.

Quanto a perda de massa óssea relacionada as mudanças no metabolismo do cálcio, durante a gestação, alguns estudos que avaliaram densidade mineral óssea (DMO) antes de gestações planejadas, indicaram mudanças discretas da DMO na coluna vertebral e no fêmur, apontando para uma discreta reabsorção óssea no final da gestação, que por vezes não pode ser detectada ao nível individual. Os estudos relacionados a DMO durante a gestação são escassos, devido aos riscos relacionados à exposição à radiação.

Durante a lactação, há uma reabsorção do esqueleto materno com perda óssea progressiva da DMO trabecular de 6% a 10% durante os 3 a 6 primeiros meses de lactação². A taxa de perda de DMO em mulheres normais durante a lactação é de cerca de 1% a 3% ao mês. No entanto é numa minoria das gestantes e lactantes que esta reabsorção óssea leva a OGL e a fratura, sendo que a etiologia desta entidade ainda permanece desconhecida. Com a parada da amamentação observa-se uma recuperação da DMO em torno de 6 a 12 meses⁵. Vários estudos demonstram que a gestação e a lactação não aumentam o risco em longo tempo de osteoporose e fratura pós menopausa, sendo indicadas com fatores protetores³.

A fratura na OGL é um evento pouco comum, de etiologia desconhecida e sem diretriz de tratamento estabelecida. Os medicamentos aprovados para tratamento da mulher pós menopausa, são usados *off label* no tratamento das mulheres com OGL O romosozumabe ainda não havia sido usado nessa doença rara.

O romosozumabe apresenta ação dual no metabolismo ósseo ao bloquear a esclerostina, levando a formação pelo osteoblasto de forma rápida em doze meses, e diminuído a reabsorção óssea pelo osteoclasto, com isso diminuindo o risco de fratura iminente^{7,9}.

No estudo FRAME do romosozumabe comparado com placebo, houve um ganho médio de 13% de massa óssea na coluna vertebral em um ano de tratamento, e depois mais 5% de ganho se continuado por dois anos com denosumabe⁷. Na nossa paciente estabelecemos o tratamento de mais dois anos com denosumabe.

Alguns estudos em macacos e humanos têm mostrado que, após a interrupção do romosozumabe, ocorre perda gradual da massa óssea a partir de seis meses e que os marcadores de formação e reabsorção óssea retornam aos níveis basais⁸.

Em contraste com os bisfosfonatos, o romosozumabe não é incorporado na matriz óssea e seus efeitos na densidade mineral óssea são perdidos com a interrupção do tratamento. Portanto, após a interrupção do romosozumabe, é importante evoluir para o tratamento sequencial, como demonstram a manutenção da massa óssea com denosumabe no FRAME⁹.

REFERENCIAS

1. Qian Y, Wang L, Yu L, Huang W. Pregnancy – and lactation – associated osteoporosis with vertebral fractures: a systematic review.
2. Vanhouten J N, Wysolmerski J J. Low estrogen and high parathyroid hormone – related peptide levels contribute to accelerated bone resorption and bone loss in lactating mice. *Endocrinology* 144(12): 5521-5529
3. Winter E M, Ireland A, Butterfield N C, Haffner-Luntzer M, Horcajada M-N, Veldhuis-Vlug A G, Oei L, Colaiannig G, Bonnet N. Pregnancy and lactation, a challenge for the skeleton. *Endocrine connections*, 9:6, R143-R157.
4. Salari P, Abdollahi M. Influence of pregnancy and lactation on maternal bone health: a systematic review. *Journal of Family and reproductive health*, Vol. 8, Nº 4, December 2014.
5. Ijuin A, Yoshikata H, Asano R, Tsuburai T, Kikuchi R, Skakibara H. Teriparatide and e denosumab treatment for pregnancy and lactation – associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: a case study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 56 (2017) 863-866.
6. Willems D, Javaid M K, Pinedo-Villanueva R, Libanati C, Yehoshua A, Charokopou M. Importance of time point-specific indirect treatment comparisons of osteoporosis treatments: a systematic literature review and network meta-analyses. *Clinical therapeutics*, Vol. 44, nº 1, 2022.
7. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, et al. One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the frame extension study. *J Bone Miner Res*. 2019;34(3):419-28.
8. Ominsky MS, Boyd SK, Varela A, et al. Romosozumab improves bone mass and strength while maintaining bone quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res*. 2017; 32:788-801.
9. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Effects of 24 Months of treatment with romosozumab followed by 12 Months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(8):1397-406.