

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FELIPE MERCHAN FERRAZ GRIZZO

Osteoporose associada à gestação/lactação: análise histomorfométrica e resposta ao  
tratamento com ácido zoledrônico

Maringá

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

G872o Grizzo, Felipe Merchan Ferraz  
Osteoporose associada à gestação/lactação:  
análise histomorfométrica e resposta ao tratamento  
com ácido zoledrônico / Felipe Merchan Ferraz  
Grizzo. -- Maringá, 2015.  
53 f. : il., figs., tabs.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Marisa Pelloso.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de  
Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2015.

1. Osteoporose - Gestação/lactação. 2.  
Osteoporose - Histomorfometria óssea. 3. Osteoporose  
- Biópsia óssea. 4. Osteoporose - Bifosfonados. I.  
Pelloso, Sandra Marisa, orient. II. Universidade  
Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III.  
Título.

CDD 21.ed. 616.716  
MN-002053

FELIPE MERCHAN FERRAZ GRIZZO

Osteoporose associada à gestação/lactação: análise histomorfométrica e resposta ao tratamento com ácido zoledrônico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde  
Área de concentração: Saúde Humana

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Marisa Pelloso

Maringá

2015

## FOLHA DE APROVAÇÃO

FELIPE MERCHAN FERRAZ GRIZZO

Osteoporose associada à gestação/lactação: análise histomorfométrica e resposta ao tratamento com ácido zoledrônico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

### COMISSÃO JULGADORA

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Marisa Pelloso

Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof. Dr. Marcelo Medeiros Pinheiro

Universidade Federal de São Paulo

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Dalva Barros Carvalho

Universidade Estadual de Maringá

Aprovada em: 17 de Julho de 2015.

Local de defesa: Sala 01, Bloco 126, *campus* da Universidade Estadual de Maringá.

## DEDICATÓRIA(S)

Dedico este trabalho ao meu filho Gustavo, que está para chegar. Seja bem-vindo!

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Maringá, por ter me acolhido e por ter sido minha segunda casa desde que ingressei no curso de medicina em 2003.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Donadio, pela sua dedicação, ética e profissionalismo, a quem tenho grande admiração e respeito.

Aos colegas de minha turma do Mestrado.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Dalva Barros Carvalho, por ter me acolhido e ter sido a minha porta de entrada no Mestrado em Ciências da Saúde.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Marisa Pelloso, pela sua competência, profissionalismo, agilidade e parceria, essenciais para que essa pesquisa se tornasse viável e fosse finalizada em tempo adequado. Sou muito grato por ter acreditado em meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcelo Medeiros Pinheiro, uma das minhas principais referências como pessoa, médico, professor e pesquisador, por toda humildade, disponibilidade e dedicação para minha formação profissional e para que esse trabalho desse certo.

Aos meus avós, José Merchan Ferraz (“vô Nêne”) e Gertrudes (“vó Tude”), que participaram ativamente da formação do meu caráter e da minha educação.

À minha querida e companheira irmã Ana Flávia, que mesmo estando distante, sempre esteve muito presente durante toda minha vida. Sinto muitas saudades.

Ao Luis, por ter me acolhido e por servir de referência como homem e pai de família. Ao Rodrigo, por fazer parte da nossa família e por seguirmos todos um caminho em comum.

À minha mãe, minha maior fonte de inspiração, por estar presente nas situações mais adversas, pela dedicação ao trabalho e com a família, pelo espírito guerreiro e pela forma otimista de ver e encarar a vida. Você não apenas me educou, mas sim, foi o melhor exemplo a ser seguido.

À minha esposa Grazielle, por acreditar fielmente no nosso amor e estarmos juntos apesar de todas as adversidades, por ter aberto mão de muitas realizações pessoais para estar ao meu lado durante toda minha longa formação profissional, por me apoiar nos momentos mais difíceis, pela compreensão e carinho e por todo esforço desempenhado. Sem você, eu nada seria.

A todos, que direta ou indiretamente ajudaram em meu trabalho, mesmo que não citados nesse documento, o meu sincero agradecimento.

À Deus, pois sem Ele nada é possível.

## EPÍGRAFE

Veja a nossa vida como está  
Mas eu sei que um dia a gente aprende  
Se você quiser alguém em quem confiar  
Confie em si mesmo  
Quem acredita sempre alcança

(RENATO RUSSO & FLÁVIO VENTURINI – MAIS UMA VEZ)

## Osteoporose associada à gestação/lactação: análise histomorfométrica e resposta ao tratamento com ácido zoledrônico

### RESUMO

A osteoporose associada à gestação/lactação é uma condição rara, com fisiopatologia pouco conhecida e com a maioria dos casos diagnosticada no terceiro trimestre de gestação ou nas primeiras semanas de puerpério, principalmente em primigestas. As fraturas vertebrais são as mais observadas e são caracterizadas por dor de forte intensidade por tempo prolongado, limitação funcional e perda de estatura. As medidas da densidade mineral óssea e os marcadores bioquímicos da remodelação óssea são os métodos mais usados na prática clínica para o manuseio desses pacientes, no entanto, a biópsia óssea com a análise histomorfométrica é considerada o padrão-ouro. Poucos estudos avaliaram a histomorfometria de pacientes com esta condição clínica e em nenhum deles o procedimento foi realizado no início do quadro clínico. Nesse estudo relatamos um caso de osteoporose associada à gestação/lactação em paciente de 31 anos no puerpério de gestação gemelar. Descrevemos as características clínicas, laboratoriais e exames de imagem. A histomorfometria óssea demonstrou osteoporose de alta remodelação com acentuada reabsorção óssea e houve excelente evolução após um ano de tratamento com ácido zoledrônico endovenoso. Nossos dados sugerem que a osteoclastogênese desempenha papel central no processo fisiopatogênico da doença.

**Palavras-chave:** osteoporose, gestação, lactação, histomorfometria óssea, biópsia óssea, bifosfonados.



## Osteoporose associada à gestação/lactação: análise histomorfométrica e resposta ao tratamento com ácido zoledrônico

### *ABSTRACT*

Pregnancy and lactation-associated osteoporosis is a rare condition with little known pathophysiology. Most cases are diagnosed in the third trimester of pregnancy or in the first weeks postpartum, particularly in first pregnancies. Vertebral fractures are most commonly observed and characterized by prolonged severe pain, functional limitations and a loss of height. Measurements of bone mineral density and biochemical markers of bone remodelling are the clinical methods most commonly used for the management of these patients. However, a bone biopsy with histomorphometric analysis has been considered to be the gold-standard. Few studies have evaluated the histomorphometry in patients with this clinical condition and none of them performed the procedure at the beginning of the clinical assessment. In this study, we report a case of pregnancy and lactation-associated osteoporosis in a 31-year-old postpartum patient who had undergone a twin pregnancy. We describe the clinical, laboratory tests and imaging features. Bone histomorphometry showed a high resorption rate and excellent evolution after 1 year of treatment with intravenous zoledronic acid. Our data suggest that osteoclastogenesis plays a central role in the pathophysiological processes of this disease.

**Keywords:** osteoporosis, pregnancy, lactation, bone histomorphometry, bone biopsy, bisphosphonates.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Micrografias de um osso normal e de um osso osteoporótico.....	14
Tabela 1. Prevalência de osteoporose baseada em diferentes estudos na população brasileira.....	15
Figura 2. Massa óssea durante o processo de envelhecimento da mulher.....	16
Figura 3. Padrões de perda óssea relacionada com a idade em mulheres e homens.....	17
Tabela 2. Proporção de mulheres brancas com osteoporose quando avaliadas em coluna, fêmur e antebraço pelos critérios diagnósticos de 1994.....	18
Figura 4. Taxas específicas de incidência de fraturas por idade para fêmur proximal, vertebral e antebraço distal em mulheres e homens.....	20
Figura 5. Classificação dos tipos e graus de fraturas vertebrais.....	21
Figura 6. Linha dupla de tetraciclina em um sítio de formação óssea ativa.....	24
Figura 7. Local de formação óssea: uma linha de osteoblastos reveste uma linha de junção osteóide.....	26
Figura 8. Cavidade de reabsorção contendo osteoclastos.....	26
Tabela 3. Dados histomorfométricos estáticos gerais de acordo com a raça e o sexo.....	28
Figura 9. Interações entre encéfalo, mama e osso durante a lactação.....	32

Dissertação elaborada e formatada conforme as normas da ABNT (Capítulo I) e das publicações científicas (Capítulo II): *Calcified Tissue International* (artigo) disponível em:  
<<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-015-0028-z>>

## SUMÁRIO

1	CAPÍTULO I.....	13
1.1	Introdução.....	13
1.2	Osteoporose.....	14
1.2.1	Fisiologia óssea.....	15
1.2.2	Fatores de risco.....	17
1.2.3	Critérios diagnósticos.....	18
1.2.4	Densitometria óssea.....	18
1.3	Fraturas osteoporóticas.....	19
1.3.1	Fraturas vertebrais.....	20
1.3.2	Fraturas de quadril.....	22
1.3.3	Fraturas de punho.....	22
1.4	Cintilografia óssea.....	23
1.5	Histomorfometria óssea.....	23
1.5.1	Parâmetros estruturais.....	25
1.5.2	Parâmetros estáticos da remodelação.....	25
1.5.3	Parâmetros dinâmicos da remodelação.....	27
1.5.4	Valores normais.....	28
1.6	Fisiologia da homeostase do cálcio.....	29
1.6.1	Durante a gestação.....	29
1.6.2	Durante a lactação.....	30
1.6.3	Após a lactação.....	33
1.6.4	A falta de vitamina D durante a gestação.....	33
1.7	Osteoporose associada à gestação/lactação.....	34
1.8	Justificativa.....	37
1.9	Objetivo geral.....	37
1.10	Objetivos específicos.....	37
1.11	Referências.....	38
2	CAPÍTULO II .....	46
2.1	Artigo: Osteoporose associada à gestação/lactação: análise histomorfométrica e resposta ao tratamento com ácido zoledrônico.....	47

3	CAPÍTULO III.....	52
3.1	Conclusões.....	52
3.2	Perspectivas futuras.....	52

## CAPÍTULO I

### 1.1 – INTRODUÇÃO

A osteoporose (**OP**) primária é uma doença relacionada ao processo de envelhecimento e geralmente acomete pacientes com mais de 50 anos de idade, principalmente mulheres na pós-menopausa. No entanto, a osteoporose associada à gestação/lactação (**OAGL**) é rara, com prevalência, etiologia e patogenia ainda obscuras (TAKAHASHI et al., 2014).

As medidas da densidade mineral óssea (**DMO**) através de densitometria óssea (**DO**) da coluna lombar e do fêmur proximal, bem como os marcadores bioquímicos da remodelação óssea são os métodos mais usados na prática clínica para o manuseio desses pacientes (O'SULLIVAN et al., 2006). Nota-se, no entanto, que na maioria dos relatos e séries de casos de OAGL não há DO prévia ao quadro para comparação, visto que raramente há indicação para realização deste exame na faixa etária relacionada à doença.

A biópsia óssea com a análise histomorfométrica (**HMM**) tem sido considerada o padrão-ouro para confirmação diagnóstica de OAGL, uma vez que possui adequada validação e fornece informações estáticas e dinâmicas sobre o tecido ósseo, incluindo os parâmetros de formação, reabsorção e mineralização óssea (DEMPSTER et al., 2013). Apesar disso, pelo fato da biópsia ser um procedimento invasivo e pela HMM necessitar de laboratório e pessoal especializado para sua leitura, é pouco realizada na prática clínica. Apenas três estudos avaliaram a HMM em pacientes com OAGL (YAMAMOTO et al., 1994; ; GRUBER et al., 1984; SMITH et al., 1985), entretanto, em nenhum deles o procedimento foi realizado no início do quadro clínico e, assim, havia o viés do tratamento utilizado.

Algumas hipóteses têm sido propostas a fim de melhor elucidar os aspectos fisiopatogênicos envolvidos. A primeira delas está relacionada à maior necessidade e mobilização do cálcio, durante a gestação e lactação, do esqueleto materno para a mineralização óssea fetal, uma vez que 5 a 10% do tecido ósseo, especialmente o trabecular, pode ser perdido durante a lactação (KOVACS, 2011).

A segunda é atribuída ao antecedente pessoal ou familiar de OP, sugerindo piora de uma condição pré-existente e fatores hereditários envolvidos (CAMPOS-OBANDO et al., 2014). No

entanto, é importante ressaltar que a maioria das pacientes tende a recuperar a DMO e minimizar as fraturas após 6 a 12 meses do período do pós-parto, mesmo sem tratamento (KOVACS, 2011). Esse último aspecto reforça a possibilidade de que mecanismos diretamente associados à gravidez e lactação, tais como alterações hormonais (hipoestrogenismo, hiperprolactinemia, PTHrP) (KOVACS, 2015) e alterações osteoimunológicas possam estar envolvidos.

A terceira está associada aos achados da histomorfometria óssea (HM) e da adequada resposta ao tratamento com uso de bisfosfonados. Embora com resultados não homogêneos entre os estudos, incluindo resultados com remodelação normal (GRUBER et al., 1984; SMITH et al., 1985) ou alta (YAMAMOTO et al., 1994), alguns autores (KOVACS, 2015; TETI & ZALLONE, 2009) acreditam que o aumento da reabsorção mediada pelos osteoclastos e a osteólise osteocítica são os pontos centrais desta condição.

## 1.2 - OSTEOPOROSE

A OP é caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea, predispondo a um risco aumentado de fraturas. Resistência óssea reflete a integração de dois parâmetros principais: densidade e qualidade ósseas (figura 1) (COSMAN et al., 2014).

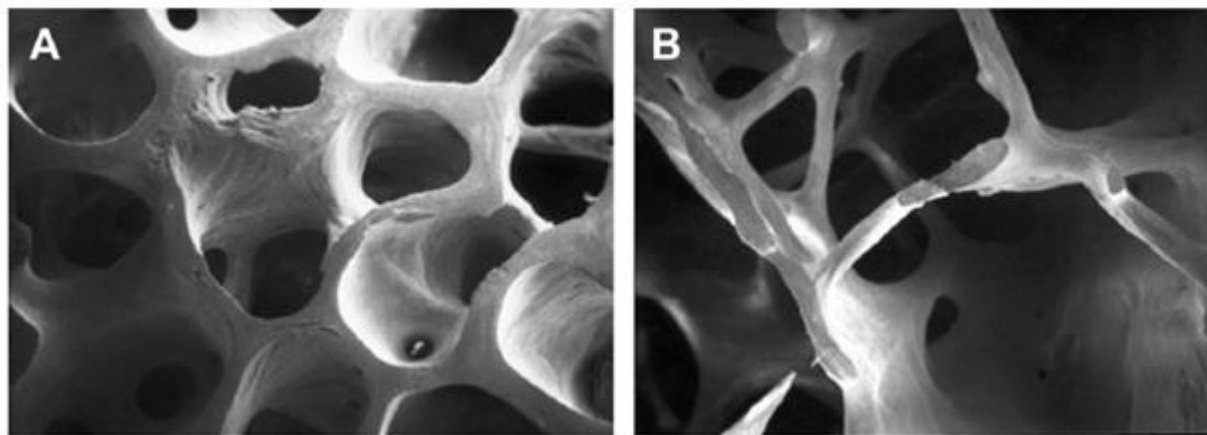


Figura 1. Micrografias de um osso normal (A) e de um osso osteoporótico (B) (DEMPSTER et al., 1986).

Estima-se que cerca de 9,9 milhões de americanos tenha OP e que um adicional de 43,1 milhões tenha baixa DMO (WRIGHT et al., 2014), sendo que em torno de uma em cada duas mulheres e um em cada cinco homens caucasianos sofrerão uma ou mais fraturas osteoporóticas

(FO) ao longo da vida (OFFICE OF THE SURGEON, 2004). Aproximadamente 9 milhões de novas FO ocorrem anualmente em todo o mundo (JOHNELL & KANIS, 2006).

Poucos estudos avaliaram a prevalência de OP no Brasil (Tabela 1), com grande variação de resultados, a depender da metodologia utilizada, tamanho da amostra, critérios de inclusão, entre outros. O estudo com maior número de pacientes utilizando DO (n = 4.332) (PINHEIRO et al., 2010) demonstrou 33% de OP em mulheres com mais de 40 anos.

Tabela 1. Prevalência de osteoporose baseada em diferentes estudos na população brasileira

Reference	Year of publication	Number of participants	Age (years)	Prevalence	Diagnostic method
Baccaro and cols.	2013	622 women	> 50	21.3%	Self-report
Buttros and cols.	2011	431 women	40-75	24.6%	BMD
Pinheiro and cols.	2010	2,420 subjects (70% women)	> 40	6%	Self-report
Pinheiro and cols.	2010	4,332 women	> 40	33%	BMD
Martini and cols.	2009	54,369 (33075 women)	≥ 18	4.4% total 7% women	Self-report
Camargo and cols.	2005	391 (207 women)	≥ 70	33%	BMD

Adaptado de MARINHO et al., 2014.

Em termos financeiros, os pacientes com FO geram gastos entre 1,6 e 6,2 vezes maiores que a população sem fraturas (BUDHIA et al., 2012).

### 1.2.1 – FISILOGIA ÓSSEA

O osso passa por um processo dinâmico com constante remodelação do tecido composto por células especializadas (osteoblastos, osteoclastos e osteócitos) e por uma matriz de colágeno mineralizada. Os osteoblastos são os principais responsáveis pela formação e os osteoclastos, pela reabsorção óssea. A atividade de ambos é regulada por alguns fatores de crescimento produzidos por osteócitos, e por várias outras substâncias tais como paratormônio, calcitonina, calcitriol, hormônio do crescimento humano, fator de crescimento do tipo I semelhante à insulina, glicocorticoides, hormônios tireoidianos, hormônios sexuais, entre outros (GOLOB & LAYA, 2015).



O equilíbrio ósseo é determinado pela atividade relativa entre osteoblastos e osteoclastos. Durante a fase de crescimento o osso passa por um processo de modelação, onde o pico de massa óssea é alcançado em média dos 18 aos 25 anos de idade (figura 2). Este é maior em homens do que mulheres e em negros do que brancos e é determinado por fatores genéticos, nutricionais, hormonais, atividade física e saúde óssea durante o crescimento (KHOSLA & RIGGS, 2005). O osso continua sendo remodelado em uma fase breve de platô (figura 2), para responder às novas tensões e para substituir osso mais velho. Após o platô, há uma perda óssea relacionada com a idade (figura 2) devido a um desequilíbrio entre formação e reabsorção no processo de remodelação na ordem de 0,5 a 1% ao ano. Uma fase de perda óssea acelerada (1-2% ao ano) ocorre após a menopausa (figura 2) com duração de 5 a 10 anos e não está presente em homens (figura 3). A perda relacionada à idade prossegue (figura 2), culminando com massa óssea equiparável aos níveis da pré-adolescência (GOLOB & LAYA, 2015).

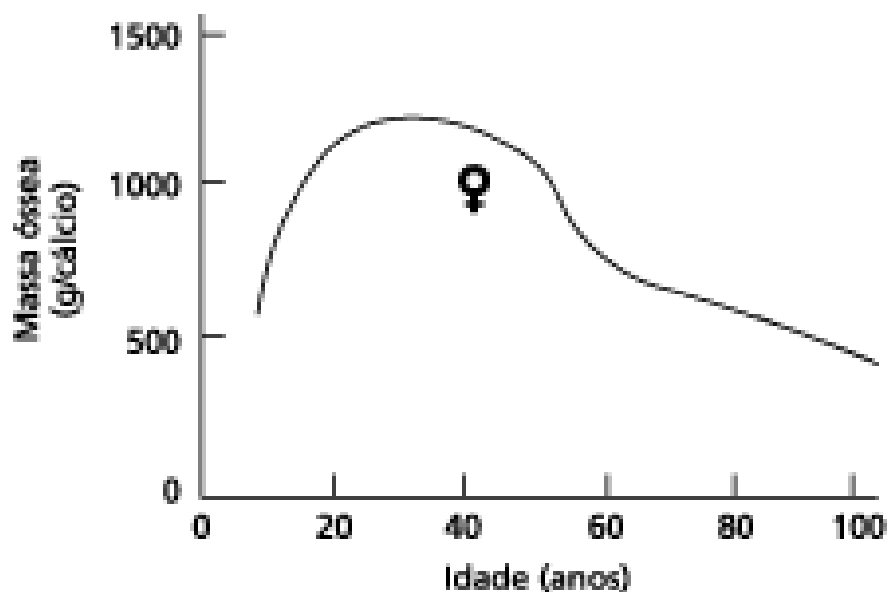


Figura 2. Massa óssea durante o processo de envelhecimento da mulher (adaptado de MELTON et al., 1993).

A menopausa está associada a uma rápida perda de osso trabecular, mais presente nas vértebras, pelve e antebraço. Existe uma perda menos dramática de osso cortical, presente principalmente em ossos longos e como uma fina borda em torno das vértebras e de outros locais com osso trabecular (figura 3) (KHOSLA & RIGGS, 2005).

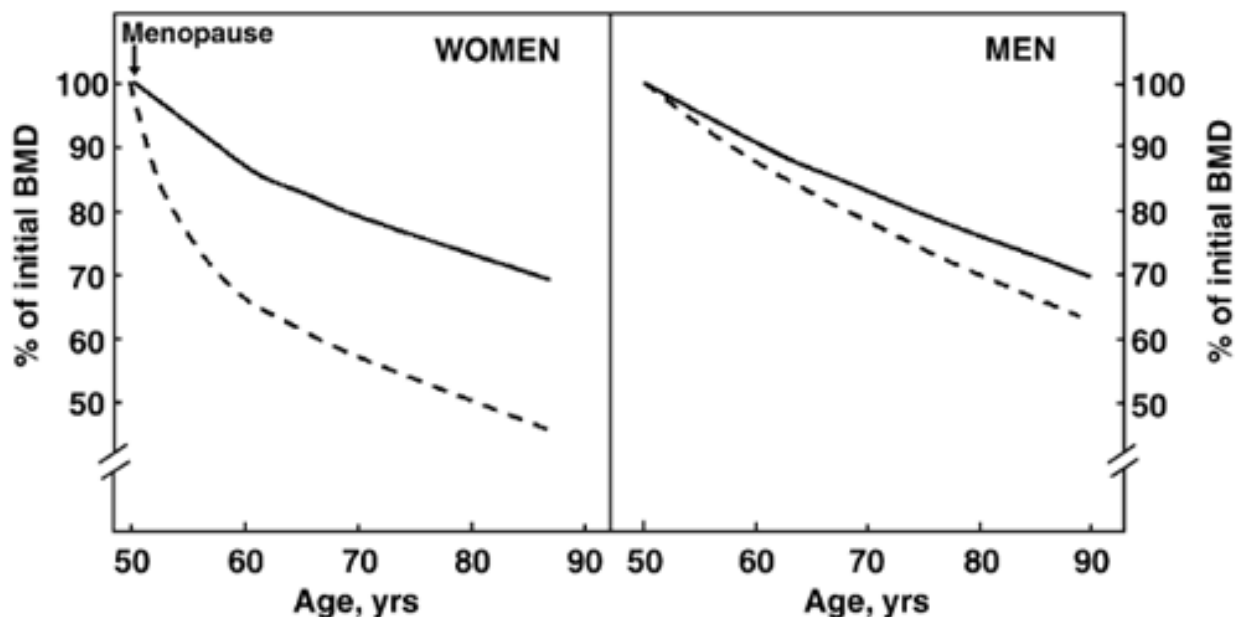


Figura 3. Padrões de perda óssea relacionada com a idade em mulheres e homens. As linhas tracejadas representam osso trabecular e as sólidas, osso cortical (KHOSLA & RIGGS, 2005).

### 1.2.2 – FATORES DE RISCO

Idade avançada, sexo feminino e deficiência de estrogênio são fatores de risco amplamente reconhecidos para OP; no entanto, existem vários outros relacionados com perda de DMO e aumento no risco de fraturas. Entre eles estão fatores comportamentais, tais como o excesso de consumo de álcool, tabagismo, nível de atividade física inadequada, baixa ingestão de cálcio e baixa produção de vitamina D, assim como fatores demográficos, incluindo raça branca ou asiática, baixo peso corporal e estatura alta. Várias desordens médicas e o uso de diversos medicamentos podem causar OP secundária, sendo os glicocorticoides altamente associados com a doença. É também importante considerar pacientes com alto risco para quedas e por este lado estão incluídos fatores ambientais, como os riscos de tropeços no domicílio, fatores neuromusculares, como diminuição do equilíbrio, redução da propriocepção e descondicionamento, e condições médicas, como hipotensão ortostática e insuficiência de vitamina D (COSMAN et al., 2014).

### 1.2.3 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A OP pós-menopáusicas é definida como um valor de DMO igual ou inferior a 2,5 desvios-padrão abaixo da DMO média de uma população de referência para adultos jovens. OP estabelecida utiliza o mesmo limiar, porém, na presença de uma ou mais fraturas por fragilidade (KANIS et al., 1994).

O limiar de diagnóstico identifica cerca de 30% das mulheres na pós-menopausa como tendo OP quando as medidas são feitas pela técnica da absorciometria por dupla emissão de raios X (**DXA**) nos três locais mais vulneráveis a fraturas (coluna, quadril e punho). Isto é bem próximo do risco médio de ocorrência dessas fraturas em vida (tabela 2) (KANIS & GLÜER, 2000).

Tabela 2. Proporção (%) de mulheres brancas com OP quando avaliadas em coluna, fêmur e antebraço pelos critérios diagnósticos de 1994.

Age range (years)	Any site
30–39	0
40–49	0
50–59	14.8
60–69	21.6
70–79	38.5
80+	70.0
≥ 50	30.3

Adaptado de KANIS & GLÜER, 2000.

### 1.2.4- DENSITOMETRIA ÓSSEA

Até meados da década de 1980, a medida da DMO foi utilizada somente para fins de pesquisa e foi apenas com a introdução dos aparelhos de DXA em 1987 que ela se tornou possível e viável na prática clínica rotineira. A DMO avaliada por densitometria óssea (DO) pela técnica de DXA é um componente essencial na avaliação da saúde óssea, com grande utilidade

para o diagnóstico de OP, determinação do risco de fratura e para monitorar a massa óssea em pacientes tratados e não tratados (QU X et al., 2013).

Os valores da DXA são expressos em  $\text{g/cm}^2$  e através do T-score e do Z-score. O T-score é calculado tomando-se a diferença entre a DMO medida de um paciente e a DMO média de uma referência populacional de adultos jovens brancos e expressa o número de desvios padrão que o paciente está acima ou abaixo da DMO média desta referência populacional. O Z-score é calculado de maneira semelhante, porém, compara a DMO do paciente com a DMO média de referência ajustada para a idade e o sexo (BLAKE et al., 2010).

Os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) utilizados para classificação da massa óssea em mulheres no período pós-menopausa e em homens com mais de 50 anos são de acordo com o T-score: normal: T-score  $\geq -1,0$  DP; osteopenia: T-score entre  $-1,0$  e  $-2,5$  DP; osteoporose: T-score  $\leq -2,5$  DP (KANIS et al., 1994). A Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) recomenda a utilização do valor mais baixo de T-score encontrado nas regiões de coluna lombar, colo femoral e fêmur total para aplicar a classificação da OMS. O T-score do antebraço (radio 33%) pode ser utilizado para pacientes com alterações estruturais nos outros locais avaliados, com hiperparatireoidismo ou com obesidade acentuada. Em crianças, mulheres no período pré-menopausa e em homens com menos de 50 anos deve ser aplicado o menor Z-score: normal: Z-score  $> -2,0$  DP; baixa massa óssea para idade: Z-score  $\leq -2,0$  DP (ISCD, 2015).

### **1.3 – AS FRATURAS OSTEOPORÓTICAS**

A OP é uma doença silenciosa e seu quadro clínico torna-se evidente apenas com a ocorrência de fraturas, que são a tradução clínica da baixa resistência óssea e ocorrem por fragilidade ou trauma de baixo impacto, tais como aqueles resultantes de uma força igual ou inferior à queda da própria altura. Os locais mais comuns são as vértebras (coluna), fêmur proximal (quadril) e antebraço distal (punho) (COSMAN et al., 2014).

Nas mulheres, o risco de fraturas de punho começa a aumentar logo após a menopausa (45-50 anos) e atinge um platô após 10 a 15 anos. O aumento na incidência de fraturas vertebrais

após a menopausa é mais gradual, entretanto, aumenta linearmente ao longo da vida. O risco de fraturas de quadril também ocorre de forma linear, porém, em idades mais avançadas (após os 65 anos). Nos homens, há um risco aumentado de fraturas vertebrais e de quadril, entretanto, cerca de 5 a 10 anos mais tarde devido à ausência de menopausa e de perda óssea acelerada. Neles, não parece haver aumento das fraturas de punho com o passar da idade (figura 4) (KHOSLA, 2005).

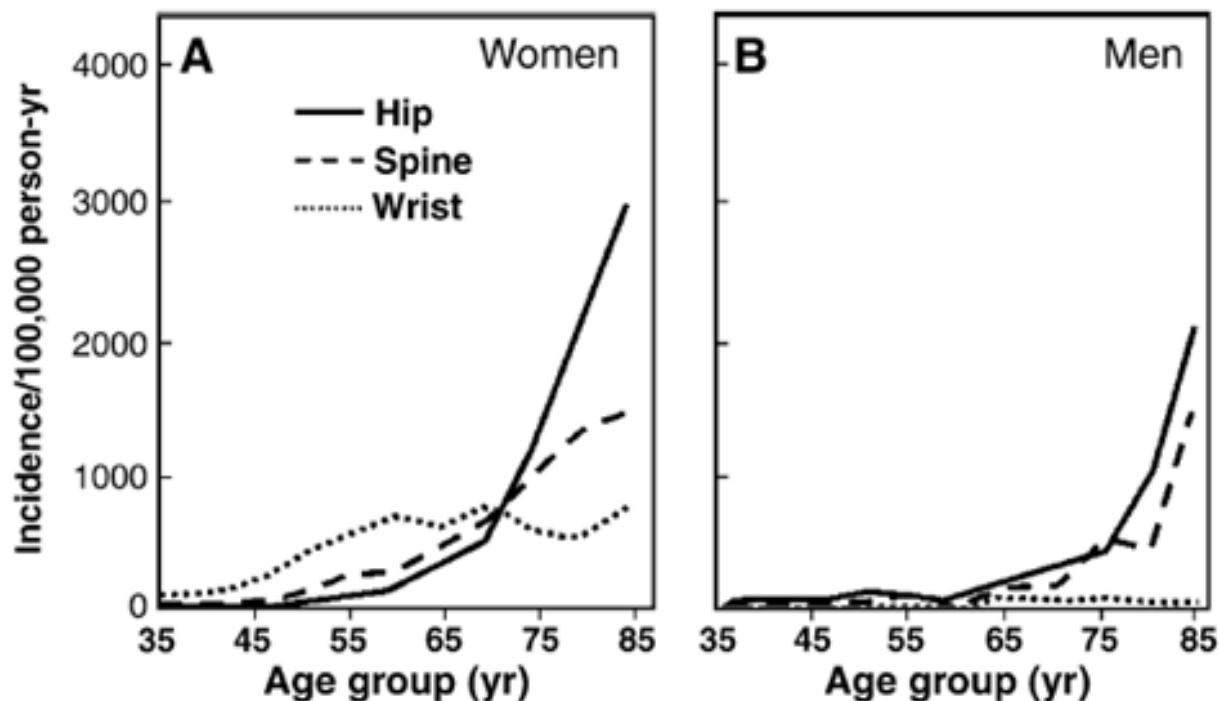


Figura 4. Taxas específicas de incidência de fraturas por idade para fêmur proximal (quadril), vertebral (coluna) e antebraço distal (punho) em mulheres (A) e homens (B) (KHOSLA & RIGGS, 2005).

### 1.3.1 – FRATURAS VERTEBRAIS

São as FO mais comuns, com estimativa de cerca de 700 mil novos casos por ano nos Estados Unidos (COSMAN et al., 2014). Na América Latina, a prevalência desse tipo de fratura em mulheres com mais de 50 anos é de 11,18%, quando avaliadas por radiografias laterais da coluna lombar e torácica (CLARK et al., 2009).

O risco aumenta a partir dos 55-60 anos em mulheres e dos 60-65 anos em homens, havendo crescimento linear com a idade e levando a aumento de mortalidade. Podem ocorrer em

qualquer parte da coluna, entretanto, são mais comuns nas regiões torácica e lombar e são consideradas marcador de risco para fraturas futuras (GERDHEM, 2013). O risco relativo (**RR**) de novas fraturas vertebrais é 4,4 vezes maior, havendo também aumento nos risco de fraturas não vertebrais, tais como fêmur ( $RR = 2,3$ ) e punho ( $RR = 1,4$ ) (KLOTZBUECHER et al., 2000).

Estima-se que a maior parte das fraturas vertebrais seja assintomática e que apenas um terço apresente achados clínicos significativos, tais como dor intensa, perda de estatura, deformidade em hipercifose dorsal e redução na função pulmonar (LOPES et al, 2012).

Do ponto de vista radiológico, existem inúmeras classificações e os dados de prevalência variam de acordo com a classificação utilizada. De acordo com a classificação proposta por Genant et al. uma perda de altura vertebral maior que 20% pode ser considerada uma fratura e as fraturas em cunha são o tipo mais comum (figura 5) (GENANT et al., 1993).

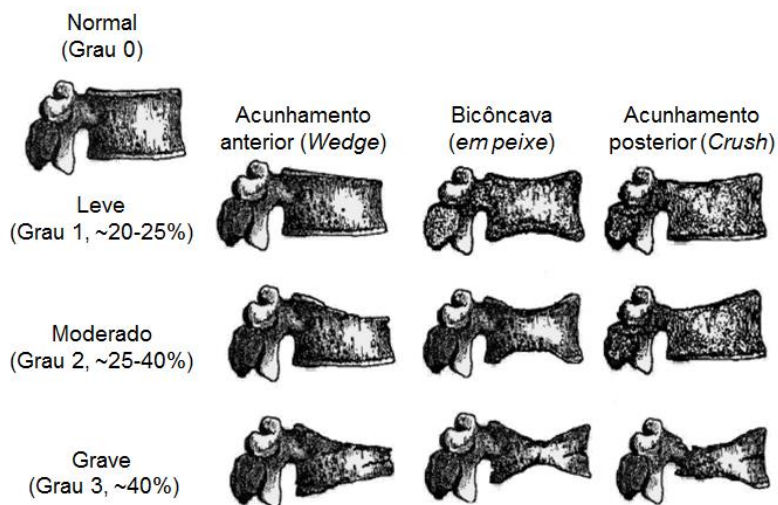


Figura 5. Classificação dos tipos e graus de fraturas vertebrais (GENANT et al., 1993).

A tomografia computadorizada tem uma sensibilidade maior do que a radiografia simples para o diagnóstico (ENSRUD, 2013). Já a ressonância magnética tem grande utilidade para determinar se a fratura é aguda ou não e também, o melhor método para excluir diagnósticos diferenciais, tais como infecção e malignidade (GRAZIOTTI et al., 2013).

### 1.3.2 – FRATURAS DE QUADRIL

As fraturas de quadril são consideradas a segunda FO mais comum, com estimativa de cerca de 300 mil novos casos por ano nos Estados Unidos, a de maior morbidade e a de maior impacto econômico, respondendo por 72% dos custos por FO. Afetam principalmente mulheres e homens idosos com mais de 65 anos e, na maioria das vezes, acontecem por queda da própria altura. Estão associadas com um excesso de mortalidade de 8 a 36% dentro de 1 ano, sendo mais elevada em homens do que em mulheres (COSMAN et al., 2014).

São de dois tipos mais frequentes: as do colo femoral (intracapsulares) e as trocântéricas (extracapsulares), quase sempre sintomáticas e com necessidade de tratamento cirúrgico (JOHNELL & KANIS, 2005). Pacientes com este tipo de fratura tem 2,3 vezes mais chances de sofrer uma segunda fratura de quadril, com aumento também no risco de fraturas vertebrais (RR=2,5) (KLOTZBUECHER et al., 2000). Apenas 50% recuperam a capacidade de andar e a independência dentro de casa e cerca de 25% morrem no ano seguinte a fratura (BLIUC et al., 2009). Apesar do tratamento clínico preconizado para OP reduzir o risco de fraturas de quadril em mais de 50%, ele é feito em menos de 10% dos pacientes hospitalizados com este tipo de fratura, provavelmente por desconhecimento dos profissionais de saúde envolvidos (JENNINGS et al., 2010).

### 1.3.3 – FRATURAS DE PUNHO

As fraturas de punho são consideradas a terceira FO mais comum, com estimativa de cerca de 250 mil novos casos por ano nos Estados Unidos. Seu risco começa a aumentar de forma acentuada logo após a menopausa (45-50 anos) e atinge um platô aos 60-65 anos. Apesar de serem menos incapacitantes, podem interferir com algumas atividades da vida diária, tanto quanto as de quadril e as vertebrais. Cerca de 23% dos pacientes relatam recuperação funcional ruim após 6 meses da fratura (COSMAN et al., 2014). Pacientes com este tipo de fratura tem mais chances de sofrer uma segunda fratura de punho (RR=3,3), quadril (RR=1,9) ou vertebral (RR=1,7) (KLOTZBUECHER et al., 2000).

## 1.4 – CINTILOGRAFIA ÓSSEA

Radiotraçador ou radiofármaco é união de um radioisótopo (átomo emissor de onda eletromagnética que é o sinal para formação da imagem) com um análogo de uma molécula fisiológica (traçador que é escolhido de acordo com o órgão e função a ser estudada). O poder das técnicas de imagem está relacionado com a biodistribuição, captação fisiológica normal e comportamento fisiopatológico de cada radiofármaco (BRENNER, et al., 2012).

O radiotraçador tecnécio-99 meta estável ( $^{99m}\text{Tc}$ ) foi introduzido na década de 1970 e provou ser uma ferramenta diagnóstica muito útil (SUBRAMANIAN et al., 1972). Os osteoblastos formam uma matriz óssea, que é posteriormente mineralizada com cristais de hidroxiapatita. O  $^{99m}\text{Tc}$  se liga aos cristais de hidroxiapatita em proporção ao fluxo sanguíneo local e à atividade osteoblástica, comportando-se como um marcador de formação e perfusão óssea. O método é bastante sensível, visto que uma mudança em torno de 5% no *turnover* ósseo já pode ser detectada, ao passo que em radiografias convencionais e na tomografia computadorizada, mudanças de 40 a 50% devem estar presentes para se tornar detectável. Desta forma, a cintilografia óssea pode detectar alterações funcionais muitas vezes antes do aparecimento das alterações anatômicas (ISRAEL & SANDERS, 2009).

A cintilografia óssea é sensível para ambos os processos, osteoblásticos ou osteolíticos. A destruição óssea dos processos osteolíticos provoca uma reação osteoblástica de cicatrização, que circunda a área lítica. Fraturas, osteomielite, doença de Paget e metástases líticas são todos exemplos de destruição óssea que podem ser detectados precocemente devido ao processo de cicatrização associado (BRENNER, et al., 2012). Por outro lado, a cintilografia pode ser inadequada para avaliar a doença óssea do mieloma múltiplo, pois pode subestimar a extensão das lesões osteolíticas características da doença (ROODMAN, 2008).

## 1.5 – HISTOMORFOMETRIA ÓSSEA

HM é uma avaliação histológica quantitativa de uma biópsia óssea calcificada realizada para obter informações sobre a estrutura óssea e a remodelação. É considerada uma valiosa e bem estabelecida ferramenta de investigação clínica e tem grande importância no estudo da patogênese de diversas doenças metabólicas ósseas (KULAK & DEMPSTER, 2010).



Na prática clínica, a biópsia óssea é realizada com maior frequência para investigação de osteomalácia e para caracterizar as diferentes formas de osteodistrofia renal (MILLER, 2014). No entanto, tem bastante utilidade em pacientes jovens sem causas secundárias detectáveis de OP e com fraturas inexplicáveis. Embora seja uma ferramenta valiosa em OP pós-menopausa, as indicações na prática clínica são limitadas. Em primeiro lugar, pois é pouco prático realizar biópsia óssea em num número grande de pacientes com a doença, e em segundo lugar, devido à grande variabilidade intra e interindividual no volume ósseo esponjoso em mulheres normais e naquelas com osteoporose (KULAK & DEMPSTER, 2010).

A crista ilíaca é o local preferido para biópsia óssea e o procedimento ideal deve conter placas corticais internas e externas com porção interna de osso esponjoso. A biópsia é realizada como uma pequena cirurgia ambulatorial é segura e geralmente, bem tolerada. Após a obtenção da amostra, um laboratório especializado prepara o material e executa a HMM (PARFITT, 2014).

Quando a tetraciclina é tomada antes da biópsia, ela se incorpora em locais de formação de osso novo ligada irreversivelmente a hidroxiapatita, permitindo que estas regiões sejam visualizadas e analisadas quantitativamente. De um modo geral, 3 semanas antes da biópsia programada, a tetraciclina (1.000 mg/dia) é administrada duas vezes por 2 ou 3 dias, com um intervalo de 10 a 14 dias entre as duas tomadas. A biópsia óssea deve ser realizada pelo menos 3-5 dias após o último dia. Uma linha dupla aparece quando a formação de osso em um local foi contínua, durante toda a sequência de marcação (figura 6). Uma linha simples aparece se a formação se iniciou ou terminou durante o intervalo entre os usos dos dois cursos de administração de droga (LINDSAY et al., 2013).

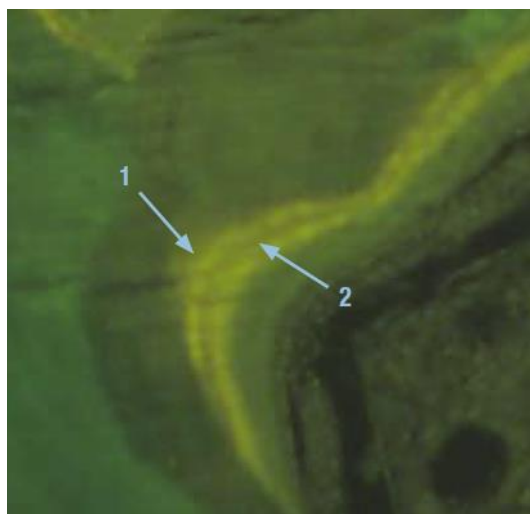


Fig 6. Linha dupla de tetraciclina em um sítio de formação óssea ativa (KULAK & DEMPSTER, 2010).

As variáveis histomorfométricas são derivadas a partir de medições primárias feitas ao microscópio, tais como a área, perímetro e espessura. Nomenclatura, derivações matemáticas e unidades foram padronizados pela Sociedade Americana de Pesquisa Óssea e Mineral (DEMPSTER et al., 2013). Os parâmetros histomorfométricos são geralmente divididos em duas categorias: estruturais e de remodelação, sendo este último subdividido em estáticos e dinâmicos.

### **1.5.1– PARÂMETROS ESTRUTURAIS**

Fornecem informações sobre massa e estrutura óssea. Estes parâmetros estão relacionados com a geometria tridimensional do osso e são calculados a partir de medições da área total e o perímetro total do osso. A avaliação da estrutura óssea é importante devido a sua relação com a força óssea (KULAK & DEMPSTER, 2010).

Volume ósseo esponjoso (BV/TV,%): porcentagem da cavidade medular total que é ocupada por osso esponjoso (mineralizado e não mineralizado). Quando a razão BV/TV é baixa, isso indica um déficit ósseo na massa óssea esponjosa.

Largura trabecular (Tb.Wi) ou espessura (Tb.Th): dadas em micrômetros.

Número trabecular (Tb.N): número de placas trabeculares por unidade de distância (mm).

Separação trabecular (Tb.Sp): distância média entre as trabéculas, dada em micrômetros.

Largura cortical (Ct.Wi): largura média de ambos os córtices, interno e externo.

Largura ou espessura da parede (W.Th): distância média a partir da linha de cimento para o espaço da medula com osso trabecular concluído ou pacotes (KULAK & DEMPSTER, 2010).

### **1.5.2– PARÂMETROS ESTÁTICOS DA REMODELAÇÃO**

Os seguintes parâmetros são classificados como parâmetros estáticos e fornecem informações sobre a quantidade de osso não mineralizado (osteóide) e extensão de cavidades de reabsorção (KULAK & DEMPSTER, 2010):

Volume osteóide (OV/BV,%): porcentagem de um dado volume de tecido ósseo que consiste em osso não mineralizado (osteóide).

Superfície osteóide (OS/BS,%): porcentagem da superfície óssea coberta de osteóide.

Espessura osteóide (O.Th): espessura média, dada em micrômetros para junção osteóide.

Superfície reabsorvida (ES/BS,%): porcentagem da superfície óssea ocupada por cavidades de reabsorção, com ou sem osteoclastos.

Superfície de osteoblastos (Ob.S/BS): porcentagem da superfície óssea ocupada por osteoblastos (figura 7).

Superfície de osteoclastos (Oc.S/BS): porcentagem da superfície óssea ocupada por osteoclastos (figura 8).

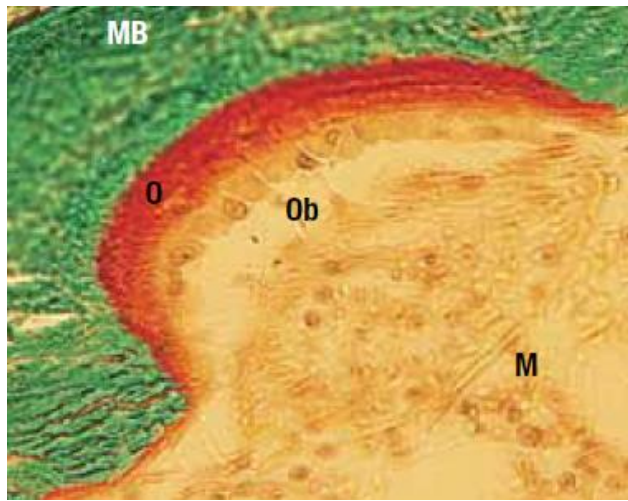


Figura 7. Local de formação óssea: uma linha de osteoblastos (Ob) reveste uma linha de junção osteóide (O). (M: medula óssea) (KULAK & DEMPSTER, 2010).



Figura 8. Cavidade de reabsorção contendo osteoclastos (Oc) (KULAK & DEMPSTER, 2010).

### 1.5.3– PARÂMETROS DINÂMICOS DA REMODELAÇÃO

Estes parâmetros fornecem informações sobre a taxa de formação óssea e só podem ser medidos quando os pacientes são marcados com tetraciclina antes da biópsia. Eles são medidos nas seções não coradas, vistos sob a luz ultravioleta. Os parâmetros básicos são (KULAK & DEMPSTER, 2010):

Superfície de mineralização (MS/BS,%): porcentagem da superfície óssea que exhibe marcação com tetraciclina, refletindo mineralização ativa. É uma medida da proporção de superfície óssea sobre a qual novo osso mineralizado foi depositado durante o período de marcação com tetraciclina.

Taxa de aposição mineral (MAR  $\mu\text{m}/\text{dia}$ ): medição da taxa linear de deposição de osso novo. Ela é a distância média entre os marcadores duplos, dividido pelo intervalo de tempo entre elas.

Taxa de formação óssea (BFR/BS,  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{dia}$ ): quantidade de novo osso formado na unidade de tempo por unidade de superfície óssea. É calculado pela multiplicação da superfície de mineralização pela taxa de aposição mineral.

Taxa aposição corrigida (Aj.AR,  $\mu\text{m}/\text{dia}$ ): indica a quantidade de osso novo sendo feita, por unidade de superfície de osteóide, por unidade de tempo (isto é, taxa de formação óssea, calculados sobre a totalidade da superfície osteóide).

Intervalo de tempo para mineralização (Mlt/dia): Este índice representa o intervalo de tempo médio entre a formação osteóide e sua mineralização subsequente e é calculado dividindo-se a largura osteóide pela taxa de aposição.

Frequência de ativação (Ac.F): fornece uma estimativa para a taxa de remodelação óssea. É calculada dividindo-se a BFR/BS pela largura da parede. O valor gerado representa a probabilidade de que um novo ciclo de remodelação vai ser iniciado em qualquer ponto sobre a superfície do osso, proporcionando uma medida da frequência na qual dois sucessivos ciclos de remodelação são iniciados ao mesmo tempo, na superfície do osso (KULAK & DEMPSTER, 2010).

### 1.5.4– VALORES NORMAIS

Existem poucos estudos avaliando histomorfometria óssea em indivíduos saudáveis e normais em diferentes populações por causa das dificuldades práticas óbvias na obtenção de material. Recker e cols. (RECKER et al., 1998) analisaram biópsias ósseas de 34 mulheres americanas brancas saudáveis na pós-menopausa, a fim de se estabelecer valores de referência para as variáveis histomorfométricas estáticas e dinâmicas para essa população. BV/TV, MAR, a espessura de parede e a espessura osteoide diminuíram significativamente com a idade. Além disso, foi observada uma elevada variabilidade nos parâmetros dinâmicos entre estes indivíduos saudáveis (RECKER et al., 1998).

Estudos comparando afro-americanos e branco-americanos também foram publicados; demonstrando algumas diferenças raciais (SCHNITZLER et al., 1990; PARISIEN et al., 1997). Em geral, os afro-americanos apresentam menor taxa de formação óssea e menor superfície de mineralização do que os branco-americanos. Além disso, um período de formação total mais longo foi observado em afro-americanos. Um estudo de HM *post mortem* foi realizado em 125 homens e mulheres de diferentes idades e raças brasileiras, a fim de se estabelecer valores normais para os parâmetros histomorfométricos estáticos (tabela 3) (DOS REIS et al., 2007). Os autores demonstraram diferenças nos parâmetros estruturais e de remodelação, dependendo do sexo, raça e idade.

Tabela 3. Dados histomorfométricos estáticos gerais de acordo com a raça e o sexo.

Race	Sex	BV/TV (%) <sup>a</sup>		OV/BV (%)		OS/BS (%)		O.Th (µm)		Ob.S/BS (%)		ES/BS (%)		Oc.S/BS (%)		Tb.Th (µm)		Tb.Sp (µm)		Tb.N (/mm) <sup>b</sup>	
		Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
Asian	Female n = 3	18.90	3.55	2.10	1.32	13.50	7.26	9.97	0.94	2.33	1.35	1.17	0.82	0.03	0.03	137.00	15.00	611.87	78.59	1.33	0.09
	Male n = 7	23.93	1.82	2.44	0.66	16.10	4.50	10.37	0.75	1.26	0.58	2.62	0.90	0.00	0.00	121.37	9.17	391.59	26.53	1.96	0.14
Caucasian	Female n = 35	20.71	1.11	1.57	0.36	9.51	1.57	9.96	0.62	1.29	0.59	4.33	1.25	0.03	0.01	113.43	5.26	480.56	36.40	1.92	0.13
	Male n = 39	26.98	1.24	2.83	0.39	15.98	2.13	10.91	0.62	2.20	0.61	2.89	0.74	0.05	0.02	129.65	5.14	370.86	18.18	2.11	0.11
Mulatto	Female n = 15	24.72	2.05	1.51	0.29	9.92	2.04	11.06	0.66	1.52	0.62	4.90	2.21	0.07	0.03	131.30	9.50	431.94	38.65	1.96	0.20
	Male n = 12	24.69	3.03	3.34	1.35	16.51	3.91	9.89	0.72	1.74	0.95	3.50	1.50	0.14	0.13	119.81	8.38	451.30	74.52	2.07	0.27
Black	Female n = 3	28.00	5.72	1.41	0.25	8.67	0.19	11.47	1.87	0.50	0.10	2.83	0.77	0.00	0.00	127.53	8.25	362.97	86.38	2.60	0.26
	Male n = 11	22.42	2.36	4.78	1.07	21.85	3.40	12.75	1.17	2.90	1.63	4.04	1.98	0.11	0.07	126.17	11.31	469.71	52.43	1.85	0.25
Total	Female n = 56	22.08	0.97	1.58	0.24	9.79	1.16	10.34	0.44	1.36	0.41	4.23	0.97	0.04	0.01	120.24	4.34	468.27	26.06	1.94	0.10
	Male n = 69	25.55	0.98	3.19	0.37	17.02	1.54	10.97	0.43	2.13	0.46	3.15	0.58	0.06	0.03	126.54	3.78	402.71	18.88	2.05	0.09

BV/TV, bone volume; OV/BV, osteoid volume; OS/BS, osteoid surface; O.Th, osteoid thickness; Ob.S/BS, osteoblast surface; ES/BS, eroded surface; Oc.S/BS, osteoclast surface; Tb.Th, trabecular thickness; Tb.Sp, trabecular separation; Tb.N, trabecular number; data are reported as mean ± SE

<sup>a</sup>BV/TV: There was an interaction between race and sex ( $P < 0.04$ )

Black females have a BV/TV higher than Caucasian females ( $P = 0.03$ ) and slightly higher than Asian females ( $P = 0.06$ )

Caucasian males have a BV/TV higher than Caucasian females ( $P < 0.001$ )

<sup>b</sup>Tb.N: There was an interaction between race and sex ( $P = 0.009$ )

Black females have a Tb.N higher than black males ( $P = 0.009$ ), Caucasian females ( $P = 0.007$ ), and mulatto females ( $P = 0.012$ )

Asian males have a Tb.N higher than Asian females ( $P = 0.032$ )

Asian females have a Tb.N lower than Caucasian females ( $P = 0.028$ ), black females ( $P < 0.001$ ), and Mulatto females ( $P = 0.028$ )

(DOS REIS et al., 2007).

## 1.6 – FISILOGIA DA HOMEOSTASE DO CÁLCIO

### 1.6.1–DURANTE A GESTAÇÃO

Ao nascer, o feto tem em média 30g de cálcio em seu esqueleto, sendo que cerca de 80% é acrescido durante o terceiro trimestre (KOVACS, 2012). Além de atender às suas próprias necessidades, as mulheres devem fornecer 100 a 150 mg/kg/dia (peso fetal) de cálcio durante o terceiro trimestre, ou aproximadamente 300 a 500 mg/dia durante as últimas seis semanas (KOVACS, 2014). Essa exigência é normalmente atingida por haver uma duplicação na eficiência da absorção intestinal de cálcio, que começa logo na 12<sup>a</sup> semana e que contribui para a maioria das mulheres estarem em um saldo positivo de cálcio ao final do 2º trimestre (KOVACS, 2011). Os fatores que regulam positivamente a absorção de cálcio durante a gravidez não são completamente compreendidos, entretanto, a forma ativa da vitamina D (**calcitriol ou 1,25-OH-vitamina**) parece ser o principal responsável, visto que os seus níveis séricos duplicam ou triplicam no início da gestação através da produção renal (KOVACS, 2012).

Alguns estudos avaliaram a DO antes de gestações planejadas e após o parto e relataram mudanças discretas da DMO na coluna vertebral e no fêmur (KOVACS & KRONENBERG, 1997; KOVACS, 2011; MOOLER et al., 2012). No geral, os dados apontam que uma quantidade modesta de reabsorção óssea ocorre ao final da gravidez e que muitas vezes, pode não ser detectável ao nível individual (KOVACS & RALSTON, 2015).

É provável que a ingestão materna insuficiente de cálcio possa causar hiperparatireoidismo secundário e perda óssea mais acentuada, sendo essa hipótese confirmada em estudo com roedores (KOVACS & KRONENBERG, 1997). No entanto, as concentrações do paratormônio (**PTH**) normalmente permanecem em níveis normais ou baixos durante a gravidez em mulheres que consomem cálcio adequadamente (KOVACS, 2011), não explicando o discreto decréscimo da massa óssea (KOVACS & RALSTON, 2015). Por outro lado, a proteína relacionada ao paratormônio (**PTHrP**) parece ser a responsável pelo aumento modesto da remodelação óssea durante a gravidez. Ela é produzida pela mama, placenta, miométrio, âmnio e paratireoides fetais (MAHADEVAN et al., 2012) e secretada na circulação materna e atinge seus maiores níveis durante o terceiro trimestre (KOVACS, 2011). O PTHrP age através do receptor de PTHrP para estimular a remodelação óssea, imitando assim os efeitos do PTH no mesmo receptor. Variações

na quantidade produzida ou na sensibilidade ao PTHrP podem modular a magnitude da reabsorção óssea (KOVACS & RALSTON, 2015).

Os níveis circulantes de calcitonina são elevados durante a gravidez. As fontes mais prováveis são as células C hipertrofiadas de tireoide e, possivelmente, as mamas e a placenta. Embora seja postulado que isso afeta o osso materno, estudos em seres humanos não demonstraram de forma convincente qualquer efeito significativo da calcitonina sobre o metabolismo do cálcio durante a gravidez (KOVACS & KRONENBERG, 1997; KOVACS & FULEIHAN, 2006).

### **1.6.2–DURANTE A LACTAÇÃO**

Durante a lactação, são mobilizados em média 300 a 400mg de cálcio diariamente para a produção de leite materno (KOVACS, 1997), sendo esse consumo ainda maior em mulheres que amamentam gêmeos (KOVACS, 2014). Se ocorrer aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida, ocorrerá um consumo de cálcio cerca de quatro vezes maior do que em toda a gestação (KOVACS & RALSTON, 2015).

Embora a absorção intestinal aumentada durante a gestação seja a principal forma de adaptação para satisfazer às necessidades fetais, este não é o mecanismo pelo qual as mulheres fornecem o cálcio necessário para a produção de leite materno. A absorção intestinal de cálcio e o calcitriol declinam aos valores normais, como em não grávidas. Desta forma, a maior parte do cálcio do leite é fornecida através de reabsorção óssea do esqueleto materno (KOVACS & RALSTON, 2015).

O reflexo de sucção do leite materno e os altos níveis de prolactina no puerpério suprimem a produção de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), inibindo a liberação de gonadotrofinas hipofisárias e a função ovariana e resultando em baixas concentrações de estradiol. Isso estimula o aumento no número e função de osteoclastos causados pela maior expressão do ligante do receptor ativador de NF-kB (RANKL) em osteoblastos e pela diminuição na osteoprotegerina (KOVACS, 2014). O reflexo de sucção, a elevação da prolactina, a queda do estradiol e a sinalização a partir do receptor sensível ao cálcio estimulam a produção de PTHrP

pelo tecido mamário (KOVACS & RALSTON, 2015). O nível deste hormônio aumenta em mais de 1000 vezes em relação aos níveis gestacionais (MAHADEVAN, 2012) e as mamas praticamente se tornam glândulas paratireoides acessórias no sentido de que produzem grandes quantidades PTHrP, que ao atingir a circulação materna, estimula a reabsorção do osso (KOVACS, 2014).

A calcitonina e o seu receptor também são expressos no tecido mamário na lactação, o que pode permitir que tenha efeitos sistêmicos e locais para regular a homeostase óssea. Seu nível sérico é indetectável em não grávidas tireoidectomizadas, porém, sobe para valores normais durante a lactação, enquanto que no leite, sua concentração atinge 45 vezes a concentração normal no soro. A calcitonina age na hipófise suprimindo a síntese e a liberação de prolactina e inibindo a lactação. Por sua vez, a supressão da prolactina deve reduzir a síntese e liberação de PTHrP pelo tecido mamário (FELSENFELD & LEVINE, 2015).

Portanto, o modelo atual da homeostase do cálcio na lactação é que concentrações aumentadas de PTHrP e as baixas concentrações de estradiol tem efeitos sinérgicos para aumentar a reabsorção óssea (KOVACS, 2014). Isso explica porque a lactação leva à perda óssea mais acelerada do que ocorre após a menopausa (KOVACS & RALSTON, 2015).

Os dados clínicos disponíveis são consistentes com os dados obtidos em animais. Mulheres reabsorvem seus esqueletos durante a lactação, como confirmado por aumentos significativos nos marcadores de reabsorção óssea e perda óssea progressiva de DMO trabecular de 5 a 10% durante os primeiros 3 a 6 meses de lactação, com perdas menores em osso cortical e corpo inteiro (KOVACS, 1997). A taxa normal de perda de DMO em mulheres normais durante a lactação é de cerca de 1 a 3% ao mês, enquanto que uma perda de 1 a 2% por ano é considerado rápido em mulheres pós-menopáusicas (KOVACS & RALSTON, 2015).

Estudos com HM e microscopia eletrônica em roedores durante a lactação demonstraram que a reabsorção óssea ocorre por meio de dois mecanismos principais: o primeiro é o aumento da reabsorção mediada pelos osteoclastos, especialmente de osso trabecular da coluna vertebral (KOVACS, 1997), enquanto o segundo é a osteólise osteocítica, um processo através do qual osteócitos atuam como osteoclastos, reabsorvem suas matrizes pericelulares e desenvolvem expansão das lacunas de reabsorção (TETI & ZALLONE, 2009). A osteólise osteocítica também



é um processo mediado por PTHrP, visto que a deleção do receptor de PTH/PTHrP de osteócitos bloqueia a reabsorção das suas matrizes pericelulares durante a lactação em ratos. Além disso, essa deleção resultou em uma diminuição de 50% da perda de DMO durante a lactação (QING et al., 2012), o que pode indicar que a osteólise osteocítica e a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos contribuem cada um com cerca de metade da perda óssea ocorrida durante a lactação (KOVACS & RALSTON, 2015).

A taxa normal de absorção intestinal de cálcio nas mulheres que amamentam suporta a hipótese de que a reabsorção óssea deverá aumentar, a fim de fornecer o cálcio para o leite (KOVACS, 2011). Além disso, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte descobriram que, em contraste com os estudos de roedores, perda de massa óssea durante o aleitamento não é reduzida pela ingestão elevada de cálcio (CROSS et al., 1995; KALKWARF et al., 1997). Por outro lado, a baixa ingestão de cálcio na dieta não altera a quantidade de osso reabsorvido durante a lactação ou o teor de cálcio do leite materno (PRENTICE, 2000). Em vez disso, a produção de leite materno prediz a magnitude do declínio da DMO durante a amamentação (LASKEY et al., 1998). Estes resultados suportam a ideia de que as interações entre encéfalo, mama e osso são programadas durante a lactação independente da ingestão de cálcio. Isso também prevê que mulheres que amamentam gêmeos, que têm uma maior produção de leite, vão perder ainda mais DMO do que as que amamentam um único recém-nascido.

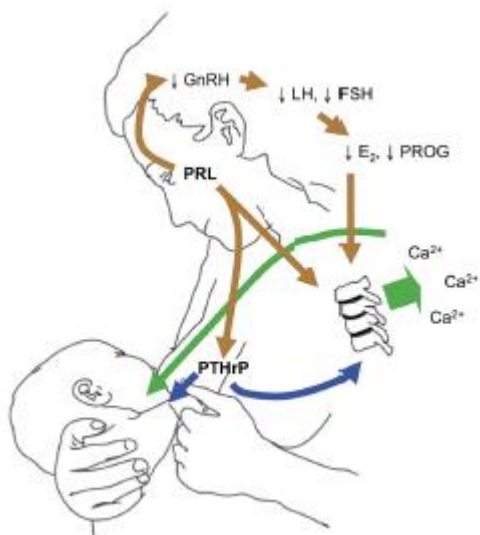


Figura 9. Interações entre encéfalo, mama e osso durante a lactação: o reflexo da sucção e a prolactina (PRL) inibem a liberação de hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH) no hipotálamo, o que por sua vez, suprime a liberação das gonadotropinas hipofisárias (LH: hormônio luteinizante, FSH: hormônio folículo estimulante), conduzindo a baixos níveis de esteroides sexuais ovarianos (E2: estradiol, PROG: progesterona). A prolactina parece também ter efeitos diretos nas células ósseas através do seu receptor. A produção e liberação de PTHrP pelas mamas é estimulada pela sucção, prolactina, estradiol baixo e pelo receptor de cálcio. O PTHrP entra na corrente sanguínea e, em combinação com os níveis baixos de estradiol, leva à marcada reabsorção óssea Adaptado de KOVACS & RALSTON, 2015.

### 1.6.3–APÓS A LACTAÇÃO

O esqueleto materno pós-desmame sofre remodelação substancial e remineralização, que recompõem o déficit do conteúdo mineral e força óssea que a lactação causou temporariamente (KOVACS & RALSTON, 2015). Os estudos longitudinais com DO sugerem que o esqueleto recupera a queda na DMO dentro de 6 a 12 meses após o desmame (KOVACS & KRONENBERG, 1997; KOVACS, 2011).

### 1.6.4–A FALTA DE VITAMINA D DURANTE A GESTAÇÃO

Para atender às exigências do feto em crescimento e para manter o nível sanguíneo das reservas de vitamina D (**25-OH-vitamina D ou calcidiol**) acima do ideal atualmente aceito de mais que 30 ng/ml, a mãe precisa de pelo menos 1500 a 2000 unidades de vitamina D3 (**colecalfiferol**) por dia. A mesma quantia é indicada para satisfazer as necessidades do lactente (HOLICK et al., 2011).

A deficiência materna de 25-OH-vitamina D está associada a efeitos prejudiciais sobre a criança e a mãe. Os riscos para criança incluem retardo do crescimento intrauterino, convulsões neonatais devido à hipocalcemia, crescimento pós-natal deficiente, raquitismo na infância, cardiomiopatia e condições mediadas pelo sistema imunológico como atopia, asma e diabetes do tipo 1 (BARRETT & MCEL DUFF, 2010). Resultados adversos maternos incluem possível aumento do risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e aumento nas taxas de cesarianas. (BARRETT & MCEL DUFF, 2010; MEREWOOD et al., 2009).

O papel da 25-OH-vitamina D na modulação da transporte intestinal aumentado de cálcio deve ainda ser esclarecido. Experimentos com grávidas com deficiência vitamina D e com ratos com ausência de seus receptores demonstraram que o aumento na absorção de cálcio foi idêntico ao dos controles (FUDGE & KOVACS., 2010). Poucos estudos avaliariam insuficiência (<30 ng/ml) ou deficiência (<20 ng/ml) de 25-OH-vitamina D em pacientes com OAGL. O maior deles (O`SULLIVAN et al., 2006) relatou revelou 27% de deficiência.

### **1.7 - OSTEOPOROSE ASSOCIADA À GESTAÇÃO/LACTAÇÃO**

Em 1948, Albright e Reifenstein foram os primeiros a descrever casos de OP idiopática que se apresentaram em associação com a gravidez (ALBRIGHT & RELFENSTEIN, 1948), entretanto, casos de OAGL podem ter ocorrido nos últimos cinco mil anos, visto que baixa DMO e fraturas vertebrais foram encontradas em múmias egípcias e outros esqueletos arqueológicos de mulheres com 16 a 30 anos de idade no momento da morte (STRIDE et al., 2013). Embora possa representar um problema clínico significativo, até o momento foram relatados somente cerca de 120 casos (CHOE et al., 2012).

Não existem critérios precisos para o estabelecimento do diagnóstico, o qual é baseado no histórico de fragilidade óssea presente na gestação ou lactação, na ausência de outras causas subjacentes, e suportada por evidências radiográficas de fratura (ZARATINNI et al., 2014). É caracterizada pela presença de uma ou mais fraturas vertebrais, com ocorrência mais frequente em região torácica inferior e lombar, sendo a maioria dos casos vista no terceiro trimestre de gestação ou nas primeiras semanas de lactação, principalmente em primigestas. A característica clínica mais proeminente é a dor intensa e prolongada associada à perda de altura (LAMPROPOULOU et al., 2012).

Em menor escala, são descritos alguns casos de OAGL com fraturas de fêmur e, mais raramente, joelho, tornozelo, punho ou cotovelo (MAHADEVAN et al., 2012). Nesses casos, a fisiopatologia está mais relacionada a fatores locais do que sistêmicos e as manifestações clínicas geralmente ocorrem no segundo ou terceiro trimestres de gestação (DUNNE et al., 1993).

As causas de OAGL não são bem conhecidas, mas várias hipóteses têm sido propostas para melhor elucidar os aspectos fisiopatológicos envolvidos na OAGL. Uma história familiar positiva de OP pós-menopausa é mais frequente em pacientes com OAGL que em controles (DUNNE et al., 1993). Esse achado, associado à descrição de casos de agregação familiar de OAGL (PERIS et al., 2002), pode sugerir que alguns fatores hereditários estejam envolvidos. Outra hipótese é que a gravidez seja meramente um estressor, que desmascara OP pessoal pré-existente (KHASTGIR et al., 1996). Entretanto, mesmo em mulheres saudáveis, sem história pessoal ou familiar de OP, as alterações no metabolismo de cálcio durante a gravidez e lactação podem levar a OAGL (DIGREGORIO et al, 2000).

Durante a gestação, a absorção intestinal de cálcio dobra, a fim de atender a demanda para o feto, porém, se a ingesta materna for insuficiente, o esqueleto materno vai sofrer reabsorção durante o terceiro trimestre. Já durante a lactação, várias alterações hormonais, independentemente da ingesta materna de cálcio, levam a uma perda programada média de 5-10% de conteúdo mineral trabecular para fornecer o cálcio para o leite (KOVACS & RALSTON, 2015). Apesar disso, a baixa DMO encontrada em pacientes com OAGL tende a melhorar espontaneamente em 6 a 12 meses, assim como a DMO da coluna após a lactação em mulheres sem OAGL (CROSS et al., 1995). Isto pode explicar o fracasso de estudos que tentaram encontrar uma relação entre o número de gestações ou duração da lactação com um aumento no surgimento de OP no período de pós-menopausa (KRITZ et al., 1992).

A maior parte dos estudos não demonstrou recorrência ou deterioração da OAGL durante ou após uma segunda gravidez (KHOVIDHUNKIT & EPSTEIN, 1996). A recorrência aconteceu apenas em casos isolados (JACKSON, 1958; GRUBER et al., 1984; GALLACHER et al., 1994; PHILLIPS et al., 2000; O'SULLIVAN et al., 2006; CHOE et al., 2012).

Por outro lado, a baixa DMO não parece ser o único fator determinante da ocorrência de FO durante a gravidez, visto que em alguns casos as pacientes apresentaram baixa DMO quando medida muito em breve, logo após uma segunda gestação sem intercorrências (SMITH et al., 1995). É evidente que a OAGL parece tratar-se de um transtorno heterogêneo que representa um desfecho comum de várias causas (KHOVIDHUNKIT & EPSTEIN, 1996).

Devido à falta de uma etiologia clara, raridade da doença e pela orientação terapêutica ser baseada apenas em relatos ou série de casos, até o momento não existem diretrizes definidas para tratamento da OAGL. Todos os medicamentos para OP são aprovados para uso em mulheres na pós-menopausa e apresentam uso *off-label* no tratamento de mulheres com OAGL (ZARATINNI et al., 2014). A maioria dos casos é manejada com tratamento tradicional, incluindo repouso no leito, analgésicos, uso de coletes ortopédicos, suplementação com cálcio e vitamina D e cessação da amamentação (PHILLIPS et al., 2000). Phillipis et al. relataram que apenas com a implantação dessas medidas houve melhora média da DMO da coluna vertebral em oito mulheres com OAGL de 6% em 8-18 meses e de 9,5% em 2-4 anos (PHILLIPS et al., 2000).

Vários trabalhos relataram o uso *off-label* de medicações com ação antirreabsortiva, mista ou anabólica no tratamento da OAGL, incluindo o uso de calcitonina (YAMAMOTO et al., 1994; DUNNE et al., 1993; KARA et al., 2010; OZTURK et al., 2014), bifosfonados orais (DUNNE et al., 1993; BABBITI, 1998; DI GREGORIO et al., 2000; SARIKAYA et al., 2004; O'SULLIVAN et al., 2006; OFLUOGLU & OFLUOGLU, 2008; VUJASINOVIC-STUPAR et al., 2012; TAKAHASHI et al., 2014, RAFAETTA et al., 2014, CAMPOS-OBANDO et al., 2014), bifosfonados endovenosos (HELLMEYER et al., 2007; O'SULLIVAN et al., 2006), ranelato de estrôncio (TANRIOVER et al., 2009; ZARATTINI et al., 2014) e teriparatida (STUMPF et al., 2007; HELLMEYER et al., 2010, CHOE et al., 2012, LAMPROPOULOU et al., 2012; COSKUN BENLIDAYI et al., 2014). O'SULLIVAN et al. relataram 11 casos de OAGL. No grupo de 9 pacientes que fizeram o uso de bifosfonado oral ou endovenoso houve aumento da DMO da coluna de 17% após um ano e de 23% após dois anos. Já no grupo que recebeu apenas tratamento tradicional, o aumento foi de 2% e 11%, respectivamente. O ganho de DMO observado foi consideravelmente maior do que o observado em pacientes com OP pós-menopausa tratados com bisfosfonados. Isto pode ocorrer em parte devido à concomitante cessação da lactação, mas também, pode refletir um alto remodelamento ósseo (O'SULLIVAN et al., 2006). Por outro lado, o uso de bifosfonados em mulheres em idade reprodutiva deve ser feito com cautela, visto que a medicação pode atravessar a barreira placentária mesmo após longos períodos de sua suspensão e causar efeitos adversos no feto. Em humanos, foi relatado taxa de malformação de 2,93% nos casos em que o bisfosfonado foi administrado em dosagem terapêutica antes da gravidez (LOSADA et al., 2010).

Em poucos casos relatou-se abordagem cirúrgica na OAGL com vertebroplastia na fase aguda da fratura (BAYRAM et al., 2006; OZTURK et al., 2014; BONACKER et al., 2014). O procedimento tem como vantagem o alívio sintomático e a deambulação precoce, entretanto, não altera a evolução da doença e existe o risco de complicações cirúrgicas (BONACKER et al., 2014).

## **1.8 - JUSTIFICATIVA**

Devido à raridade da OAGL e ao pouco conhecimento sobre sua etiologia, fisiopatologia, evolução clínica e tratamento, faz-se necessário um estudo de caso detalhado a fim de se auxiliar no esclarecimento dessas questões.

## **1.9 - OBJETIVO GERAL**

O objetivo desse estudo é relatar um caso de OAGL em paciente jovem no puerpério de gestação gemelar, descrevendo as características clínicas, laboratoriais, exames de imagem e o resultado da biópsia óssea.

## **1.10 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever a evolução clínica e densitométrica após seis meses e um ano de tratamento com ácido zoledrônico.

Analisar o significado dos achados da cintilografia óssea e da biópsia óssea no momento das fraturas.

Hipotetizar o mecanismo fisiopatogênico envolvido na doença.

## 1.11 - REFERÊNCIAS

1. ALBRIGHT, F.; REIFENSTEIN JR, E. The para-thyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. **Williams and Wilkins Company, Baltimore, Md**, p. 74, 1948.
2. BACCARO, L. F. et al. Factors associated with osteoporosis in Brazilian women: a population-based household survey. **Arch Osteoporos**, v. 8, n. 1-2, p. 138, 2013.
3. BABBITT, A. M. Post-pregnancy osteoporosis (PPO). **J Clin Densitom**, v. 1, n. 3, p. 269-73, Fall 1998. ISSN 1094-6950.
4. BARRETT, H.; MCEL DUFF, A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 24, n. 4, p. 527-39, Aug 2010. ISSN 1521-690x.
5. BAYRAM, S. et al. Kyphoplasty for pregnancy-associated osteoporotic vertebral fractures. **Joint Bone Spine**, v. 73, n. 5, p. 564-6, Oct 2006. ISSN 1297-319x.
6. BLAKE, G. M.; Fogelman, I. An update on dual-energy x-ray absorptiometry. **Semin Nucl Med**, v. 40, n. 1, p. 62-73, Jan 2010. ISSN 0001-2998.
7. BLIUC, D. et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. **Jama**, v. 301, n. 5, p. 513-21, Feb 4 2009. ISSN 0098-7484.
8. BONACKER, J. et al. Pregnancy-associated osteoporosis with eight fractures in the vertebral column treated with kyphoplasty and bracing: a case report. **Arch Orthop Trauma Surg**, v. 134, n. 2, p. 173-9, Feb 2014. ISSN 0936-8051.
9. BRENNER, A. I. et al. The bone scan. **Semin Nucl Med**, v. 42, n. 1, p. 11-26, Jan 2012. ISSN 0001-2998.
10. BUDHIA, S. et al. Osteoporotic fractures: a systematic review of U.S. healthcare costs and resource utilization. **Pharmacoeconomics**, v. 30, n. 2, p. 147-70, Feb 1 2012. ISSN 1170-7690.
11. BUTTROS DDE, A. et al. [Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women from southeast Brazilian]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 33, n. 6, p. 295-302, Jun 2011. ISSN 0100-7203.
12. CAMARGO, M. B. et al. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of Sao Paulo, Brazil. **Osteoporos Int**, v. 16, n. 11, p. 1451-60, Nov 2005. ISSN 0937-941X.
13. CAMPOS-OBANDO, N. et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 4, p. 1107-11, Apr 2014. ISSN 0021-972x.
14. CHOE, E. Y. et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. **J Bone Miner Metab**, v. 30, n. 5, p. 596-601, Sep 2012. ISSN 0914-8779.

15. CLARK, P. et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). **Osteoporos Int**, v. 20, n. 2, p. 275-82, Feb 2009. ISSN 0937-941x.
16. COSKUN BENLIDAYI et al. Short-term treatment experience with teriparatide in pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. **J Obstet Gynaecol**, v. 34, n. 8, p. 736, Nov 2014. ISSN 0144-3615.
17. COSMAN, F. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. **Osteoporos Int**, v. 25, n. 10, p. 2359-81, Oct 2014. ISSN 0937-941x.
18. CROSS, N. A. et al. Changes in bone mineral density and markers of bone remodeling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. **J Bone Miner Res**, v. 10, n. 9, p. 1312-20, Sep 1995. ISSN 0884-0431.
19. DEMPSTER, D. W. ET al. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. **J Bone Miner Res**, v. 1, n. 1, p. 15-21, Feb 1986. ISSN 0884-0431;
20. DEMPSTER, D. W. et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. **J Bone Miner Res**, v. 28, n. 1, p. 2-17, Jan 2013. ISSN 0884-0431.
21. DI GREGORIO, S. et al. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. **Nutrition**, v. 16, n. 11, p. 1052-1055, 2000. ISSN 0899-9007.
22. DOS REIS, L. M. et al. Brazilian normal static bone histomorphometry: effects of age, sex, and race. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 25, n. 6, p. 400-406, 2007. ISSN 0914-8779.
23. DUNNE, F. et al. Pregnancy associated osteoporosis. **Clinical endocrinology**, v. 39, n. 4, p. 487-490, 1993. ISSN 1365-2265.
24. ENSRUD, K. E. Epidemiology of fracture risk with advancing age. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 68, n. 10, p. 1236-42, Oct 2013. ISSN 1079-5006.
25. FELSENFELD, A. J.; LEVINE, B. S. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? **Clin Kidney J**, v. 8, n. 2, p. 180-7, Apr 2015. ISSN 2048-8505.
26. FUDGE, N. J.; KOVACS, C. S. Pregnancy up-regulates intestinal calcium absorption and skeletal mineralization independently of the vitamin D receptor. **Endocrinology**, v. 151, n. 3, p. 886-95, Mar 2010. ISSN 0013-7227.
27. GALLACHER, S. J. et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. **Eur J Endocrinol**, v. 131, n. 4, p. 369-74, Oct 1994. ISSN 0804-4643.
28. GENANT, H. K. et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. **J Bone Miner Res**, v. 8, n. 9, p. 1137-48, Sep 1993. ISSN 0884-0431.



29. GERDHEM, P. Osteoporosis and fragility fractures: Vertebral fractures. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 27, n. 6, p. 743-55, Dec 2013. ISSN 1521-6942.
30. GOLOB, A. L.; LAYA, M. B. Osteoporosis: screening, prevention, and management. **Med Clin North Am**, v. 99, n. 3, p. 587-606, May 2015. ISSN 0025-7125
31. GRAZIOTTI, P. J. et al. A. M. Significance of preoperative MRI in establishing levels of augmentation for percutaneous vertebroplasty. **J Pain Res**, v. 6, p. 359-65, 2013. ISSN 1178-7090.
32. GRUBER, H. et al. Osteoporosis associated with pregnancy and lactation: bone biopsy and skeletal features in three patients. **Metabolic Bone Disease and Related Research**, v. 5, n. 4, p. 159-165, 1984. ISSN 0221-8747.
33. HELLMMEYER, L. et al. The use of i. v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis--case study. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 115, n. 2, p. 139-42, Feb 2007. ISSN 0947-7349.
34. HELLMMEYER, L. et al. Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated osteoporosis. **Gynecol Endocrinol**, v. 26, n. 10, p. 725-8, Oct 2010. ISSN 0951-3590.
35. HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 7, p. 1911-30, Jul 2011. ISSN 0021-972x.
36. ISCD. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. 2015. Disponível em: <http://www.iscd.org/documents/2015/06/2015-iscd-adult-official-positions.pdf> (Acessado em 25/06/2015).
37. ISRAEL, O.; SANDLER, M. Nuclear medicine is able to detect disease-related dysfunction. **Semin Nucl Med**, v. 39, n. 4, p. 234-5, Jul 2009. ISSN 0001-2998.
38. JACKSON, W. P. Osteoporosis of unknown cause in younger people: idiopathic osteoporosis. **J Bone Joint Surg Br**, v. 40-b, n. 3, p. 420-41, Aug 1958. ISSN 0301-620X.
39. JENNINGS, L. A. et al. Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture. **J Am Geriatr Soc**, v. 58, n. 4, p. 650-7, Apr 2010. ISSN 0002-8614.
40. JOHNNELL, O.; KANIS, J. Epidemiology of osteoporotic fractures. **Osteoporos Int**, v. 16 Suppl 2, p. S3-7, Mar 2005. ISSN 0937-941X.
41. JOHNNELL, O.; KANIS, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporos Int**, v. 17, n. 12, p. 1726-33, Dec 2006. ISSN 0937-941X.
42. KALKWARF, H. J. et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. **N Engl J Med**, v. 337, n. 8, p. 523-8, Aug 21 1997. ISSN 0028-4793.

43. KANIS, J. A. et al. The diagnosis of osteoporosis. **J Bone Miner Res**, v. 9, n. 8, p. 1137-41, Aug 1994. ISSN 0884-0431.
44. KANIS, J. A.; GLUER, C. C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. **Osteoporos Int**, v. 11, n. 3, p. 192-202, 2000. ISSN 0937-941X.
45. KARA, G. et al. Pregnancy-associated osteoporosis revisited. **Arch Gynecol Obstet**, v. 281, n. 4, p. 777-8, Apr 2010. ISSN 0932-0067.
46. KHASTGIR, G. et al. Changes in bone density and biochemical markers of bone turnover in pregnancy-associated osteoporosis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 103, n. 7, p. 716-718, 1996. ISSN 1471-0528.
47. KHOSLA, S.; RIGGS, B. L. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 34, n. 4, p. 1015-30, xi, Dec 2005. ISSN 0889-8529.
48. KHOVIDHUNKIT, W.; EPSTEIN, S. Osteoporosis in pregnancy. **Osteoporos Int**, v. 6, n. 5, p. 345-54, 1996. ISSN 0937-941X.
49. KLOTZBUECHER, C. M. et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. **J Bone Miner Res**, v. 15, n. 4, p. 721-39, Apr 2000. ISSN 0884-0431.
50. KOVACS, C. S.; Kronenberg, H. M. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. **Endocr Rev**, v. 18, n. 6, p. 832-72, Dec 1997. ISSN 0163-769X.
51. KOVACS, C. S.; FULEIHAN GEL, H. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 35, n. 1, p. 21-51, v, Mar 2006. ISSN 0889-8529.
52. KOVACS, C. S. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 40, n. 4, p. 795-826, 2011. ISSN 0889-8529.
53. KOVACS, C. S. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. **Annu Rev Nutr**, v. 32, p. 97-123, Aug 21 2012. ISSN 0199-9885.
54. KOVACS, C. S. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. **Physiol Rev**, v. 94, n. 4, p. 1143-218, Oct 2014. ISSN 0031-9333.
55. KOVACS, C. S.; RALSTON, S. H. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. **Osteoporos Int**, May 5 2015. ISSN 0937-941x.
56. KRITZ-SILVERSTEIN, D. et al. Pregnancy and lactation as determinants of bone mineral density in postmenopausal women. **Am J Epidemiol**, v. 136, n. 9, p. 1052-9, Nov 1 1992. ISSN 0002-9262.

57. KULAK, C. A.; DEMPSTER, D. W. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 54, n. 2, p. 87-98, Mar 2010. ISSN 0004-2730.
58. LAMPROPOULOU-ADAMIDOU, K. et al. Case report: Teriparatide treatment in a case of severe pregnancy -and lactation- associated osteoporosis. **Hormones (Athens)**, v. 11, n. 4, p. 495-500, Oct-Dec 2012. ISSN 1109-3099.
59. LASKEY, M. A. et al. Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. **Am J Clin Nutr**, v. 67, n. 4, p. 685-92, Apr 1998. ISSN 0002-9165.
60. LINDSAY, R. et al. Double and quadruple tetracycline labeling of bone: impact of the label itself. **J Bone Miner Res**, v. 28, n. 1, p. 222-3, Jan 2013. ISSN 0884-0431.
61. LOPES, J. B. et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the Sao Paulo Ageing & Health Study. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 67, n. 12, p. 1401-6, Dec 2012. ISSN 1807-5932.
62. LOSADA, I. et al. Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: Can they be used in women of childbearing age? **Autoimmun Rev**, v. 9, n. 8, p. 547-52, Jun 2010. ISSN 1568-9972.
63. MAHADEVAN, S. et al. Calcium and bone disorders in pregnancy. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 16, n. 3, p. 358-63, May 2012. ISSN 2230-9500.
64. MARINHO, B. C. et al. The burden of osteoporosis in Brazil. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 58, n. 5, p. 434-43, Jul 2014. ISSN 0004-2730.
65. MARTINI, L. A. et al. Prevalence of self-reported diagnosis of osteoporosis in Brazil, 2006. **Rev Saude Publica**, v. 43 Suppl 2, p. 107-16, Nov 2009. ISSN 0034-8910.
66. MELTON, L. J., 3rd et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. **J Bone Miner Res**, v. 8, n. 10, p. 1227-33, Oct 1993. ISSN 0884-0431.
67. MEREWOOD, A. et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 3, p. 940-5, Mar 2009. ISSN 0021-972x.
68. MILLER, P. D. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. **Am J Kidney Dis**, v. 64, n. 2, p. 290-304, Aug 2014. ISSN 0272-6386.
69. MOLLER, U. K. et al. Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study. **Osteoporos Int**, v. 23, n. 4, p. 1213-23, Apr 2012. ISSN 0937-941x.

70. OFFICE OF THE SURGEON, G. Reports of the Surgeon General. In: (Ed.). **Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General**. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US), 2004.
71. OFLUOGLU, O.; OFLUOGLU, D. A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures. **Rheumatol Int**, v. 29, n. 2, p. 197-201, Dec 2008. ISSN 0172-8172.
72. O'SULLIVAN, S. et al. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. **Osteoporosis international**, v. 17, n. 7, p. 1008-1012, 2006. ISSN 0937-941X.
73. OZTURK, C. et al. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 40, n. 1, p. 288-92, Jan 2014. ISSN 1341-8076.
74. PARFITT, A. M. A new approach to iliac bone histomorphometry: implications for biomechanics and cell biology. **J Clin Invest**, v. 124, n. 1, p. 70-1, Jan 2014. ISSN 0021-9738.
75. PARISIEN, M. et al. Histomorphometric assessment of bone mass, structure, and remodeling: a comparison between healthy black and white premenopausal women. **J Bone Miner Res**, v. 12, n. 6, p. 948-57, Jun 1997. ISSN 0884-0431.
76. PERIS, P. et al. Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect. **Clin Exp Rheumatol**, v. 20, n. 5, p. 697-700, Sep-Oct 2002. ISSN 0392-856X.
77. PHILLIPS, A. J. et al. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? **Osteoporos Int**, v. 11, n. 5, p. 449-54, 2000. ISSN 0937-941X.
78. PINHEIRO, M. M. et al. The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 2, p. 113-27, Mar-Apr 2010. ISSN 0482-5004.
79. PINHEIRO, M. M. et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. **Rev Saude Publica**, v. 44, n. 3, p. 479-85, Jun 2010. ISSN 0034-8910.
80. PRENTICE, A. Calcium in pregnancy and lactation. **Annu Rev Nutr**, v. 20, p. 249-72, 2000. ISSN 0199-9885.
81. QING, H. et al. Demonstration of osteocytic perilacunar/canalicular remodeling in mice during lactation. **J Bone Miner Res**, v. 27, n. 5, p. 1018-29, May 2012. ISSN 0884-0431.
82. QU, X. et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. **Breast Cancer Res Treat**, v. 138, n. 1, p. 261-71, Feb 2013. ISSN 0167-6806.
83. RAFFAETA, G. et al. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy: two case reports. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 11, n. 2, p. 136-8, May 2014. ISSN 1724-8914.

84. RECKER, R. R. et al. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. **J Bone Miner Res**, v. 3, n. 2, p. 133-44, Apr 1988. ISSN 0884-0431.
85. ROODMAN, G. D. Skeletal imaging and management of bone disease. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 313-9, 2008. ISSN 1520-4391.
86. SARIKAYA, S. et al. Pregnancy-associated osteoporosis with vertebral fractures and scoliosis. In: (Ed.). **Joint Bone Spine**. France, v.71, 2004. p.84-5. ISBN 1297-319X.
87. SCHNITZLER, C. M. et al. Histomorphometry of iliac crest bone in 346 normal black and white South African adults. **Bone Miner**, v. 10, n. 3, p. 183-99, Sep 1990. ISSN 0169-6009.
88. SMITH, R. et al. Osteoporosis of pregnancy. **The Lancet**, v. 325, n. 8439, p. 1178-1180, 1985. ISSN 0140-6736.
89. SMITH, R. et al. Pregnancy-associated osteoporosis. **Qjm**, v. 88, n. 12, p. 865-78, Dec 1995. ISSN 1460-2725.
90. STRIDE, P. J. et al. The history of osteoporosis: why do Egyptian mummies have porotic bones? **J R Coll Physicians Edinb**, v. 43, n. 3, p. 254-61, 2013. ISSN 1478-2715.
91. STUMPF, U. C. et al. Pregnancy-associated osteoporosis: an underestimated and underdiagnosed severe disease. A review of two cases in short- and long-term follow-up. **Adv Med Sci**, v. 52, p. 94-7, 2007. ISSN 1896-1126.
92. SUBRAMANIAN, G. et al. 99m Tc-labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent. **Radiology**, v. 102, n. 3, p. 701-4, Mar 1972. ISSN 0033-8419.
93. TAKAHASHI, N. et al. Four-year follow-up of pregnancy-associated osteoporosis: A case report. **Fukushima journal of medical science**, 2014. ISSN 0016-2590.
94. TANRIOVER, M. D. et al. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with severe vertebral deformities: can strontium ranelate be a new alternative for the treatment? In: (Ed.). **Spine J**. United States, v.9, 2009. p.e20-4. ISBN 1878-1632.
95. TETI, A.; ZALLONE, A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. **Bone**, v. 44, n. 1, p. 11-6, Jan 2009. ISSN 1873-2763.
96. VUJASINOVIC-STUPAR, N. et al. Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome. **Rheumatol Int**, v. 32, n. 3, p. 819-23, Mar 2012. ISSN 0172-8172.

97. ZARATTINI, G. et al. Pregnancy-associated osteoporosis with seven vertebral compression fractures, a case treated with strontium ranelate. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 11, n. 2, p. 139-41, May 2014. ISSN 1724-8914.
98. YAMAMOTO, N. et al. Bone mineral density and bone histomorphometric assessments of postpregnancy osteoporosis: a report of five patients. **Calcified tissue international**, v. 54, n. 1, p. 20-25, 1994. ISSN 0171-967X.
99. WRIGHT, N. C. et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. **J Bone Miner Res**, v. 29, n. 11, p. 2520-6, Nov 2014. ISSN 0884-0431.

## **CAPÍTULO II**

**Artigo: “OSTEOPOROSE ASSOCIADA À GESTAÇÃO/LACTAÇÃO: ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA E RESPOSTA AO TRATAMENTO COM ÁCIDO ZOLEDRÔNICO”**



## Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis: Bone Histomorphometric Analysis and Response to Treatment with Zoledronic Acid

Felipe Merchan Ferraz Grizzo<sup>1</sup> · Janaina da Silva Martins<sup>2</sup> · Marcelo M. Pinheiro<sup>3</sup> · Vanda Jorgetti<sup>4</sup> · Maria Dalva Barros Carvalho<sup>2</sup> · Sandra Marisa Pelloso<sup>5</sup>

Received: 11 May 2015 / Accepted: 17 June 2015  
© Springer Science+Business Media New York 2015

**Abstract** Pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PAO) is a rare condition with little known pathophysiology. Most cases are diagnosed in the third trimester of pregnancy or in the first weeks postpartum, particularly in first pregnancies. Vertebral fractures are most commonly observed and characterised by prolonged severe pain, functional limitations and a loss of height. Measurements of bone mineral density and biochemical markers of bone remodelling are the clinical methods most commonly used for the management of these patients. However, a bone biopsy with histomorphometric analysis has been considered to be the gold-standard. Few studies have evaluated the histomorphometry in patients with this clinical condition and none of them performed the procedure at the beginning of the clinical assessment. In this study, we report a case of PAO in a 31-year-old postpartum patient who had undergone a twin pregnancy. We describe the clinical, laboratory tests and imaging features. Bone histomorphometry showed a high resorption rate and excellent evolution after 1 year of treatment with intravenous zoledronic acid. Our data suggest that osteoclastogenesis plays a central role in the pathophysiological processes of this disease.

**Keywords** Osteoporosis · Pregnancy · Lactation · Bone histomorphometry · Bone biopsy · Bisphosphonates

### Introduction

Pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PAO) is a rare condition with little known pathophysiology [1] and with just over 120 cases reported to date [2]. It is observed as major changes in bone homeostasis resulting from the increase in demand and mobilisation of calcium for the developing foetal skeleton [3]. Most cases are diagnosed in the third trimester of pregnancy or in the first weeks postpartum, particularly in first pregnancies. Vertebral fractures are most commonly observed, particularly in the thoracic and lumbar spine, and are characterised by prolonged severe pain, functional limitations and reduction of height [4], which is similar to the findings first described by Albright and Reifenstein [5].

Although PAO primarily affects young and previously healthy women, some conditions such as osteoporosis, bone mineralization defects or other bone metabolic diseases can precipitate it [6]. Measurements of bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and proximal femur as well as bone biochemical markers are the clinical methods most commonly used for the management of these patients. It is noted, though, that in most case series, no prior BMD measurement is performed. This is because previously healthy women have presented with fractures that required no BMD assessment. However, a bone biopsy with histomorphometric analysis (HMA) has been considered to be the gold-standard because it has proper validation and provides static and dynamic information on the bone tissue, including formation parameters, mineralization and bone resorption [7]. Only a few studies have evaluated HMA in

✉ Felipe Merchan Ferraz Grizzo  
felipegrizzo@gmail.com

<sup>1</sup> Health Sciences Centre, UEM, Avenida Dr. Luiz Teixeira Mendes, 1888, Zona 05, Maringá, PR CEP 87015-000, Brazil

<sup>2</sup> Department of Medicine, UEM, Maringá, PR, Brazil

<sup>3</sup> Rheumatology, UNIFESP, São Paulo, SP, Brazil

<sup>4</sup> Nephrology, USP, São Paulo, SP, Brazil

<sup>5</sup> Nursing Department, UEM, Maringá, PR, Brazil



patients with PAO [8–10], but none of them performed the procedure at the beginning of the clinical assessment, and thus, introduced bias to the treatment used.

This study reports a case of PAO in a young postpartum patient who had undergone a twin pregnancy. We describe the clinical and laboratory features, imaging tests and result of the bone biopsy and describe the outcome at 6 months and 1 year post treatment with zoledronic acid (ZOL).

## Case Study

A female patient, 31 years old, Caucasian, at the 6th week of lactation after her first natural twin pregnancy without complications began to experience low back pain of moderate intensity. She was treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and physical therapy for 6 weeks without improvement, when she had an episode of acute low back pain, without irradiation that was of high intensity and very limiting after an attempting to open a gate.

## History

Menarche occurred at 12 years of age and menses were regular. She reported a right wrist fracture that occurred during childhood and of the tibia after low impact trauma a few months before the pregnancy. On this occasion, a spine and femoral BMD measurement was performed that showed a normal bone mass for her chronological age (Table 3). She denied smoking, consumption of alcohol or the use of osteoporosis-inducing drugs. Her mother has osteoporosis but did not suffer from any fractures. Her calcium intake during pregnancy and after the delivery was 1500 mg/day. Regarding the intensity of lactation during 6 weeks prior to the fracture, it was almost exclusive breastfeeding.

## Physical Examination

Weight = 55 kg, height = 1.65 m and body mass index = 20.2 kg/m<sup>2</sup>. She had thoracic kyphosis with multiple painful trigger-points at the back, disability and a limited range of motion for flexion of the trunk. There were no neurological changes.

## Imaging Tests

X-rays of the thoracic and lumbar spine (Fig. 1a1, a2) showed an aspect of concavity in the upper plateau of several vertebrae and a fracture of the first lumbar vertebra (L1). Magnetic resonance imaging (MRI) (Fig. 1b) confirmed the previous findings and also identified oedema in the upper plateau of several vertebrae, particularly T8

and L1, suggesting acute fractures. Bone scintigraphy (Fig. 1c1, c2) revealed an increase in bone remodelling in the vertebral bodies of T3, T6, T7, T8, L1, L2, L3, L4 and L5, which may be more compatible with sub-acute/acute fractures than bone resorption related to lactation. BMD of the lumbar spine (L2–L4) and total femur showed low values [0.771 g/cm<sup>2</sup> (Z-score = −3.5) and 0.809 g/cm<sup>2</sup> (Z-score = −1.5), respectively]. L1 was excluded from the analysis due to the presence of a fracture.

## Laboratory Tests

The serum concentrations of biochemical tests related to mineral and bone metabolism can be seen in Table 1.

There were no significant changes in the blood count (haemoglobin = 15.2 g/dL, leukocytes = 13,360/mm<sup>3</sup>, platelets = 362,000/mm<sup>3</sup>), liver tests (ALT = 30 U/L, AST = 52 U/L, spectrum GT = 35 U/L, bilirubin 0.68 mg/dL), renal function (creatinine = 0.7 mg/dL) or thyroid (TSH = 2.19 IU/mL, T4 free = 1.65 ng/dL). The electrophoresis of plasma proteins showed no significant change and the search for anti-transglutaminase antibodies, anti-gliadin and anti-endomysium were negative. The 24-h urinary calcium was 121 mg/dL (2.2 mg/kg/day).

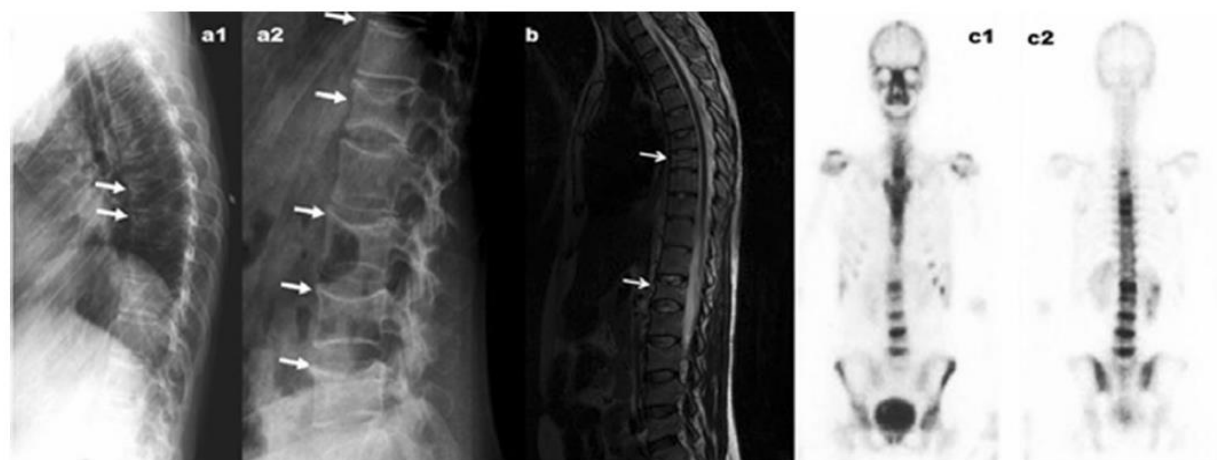
The iliac crest bone biopsy was performed one month after the fractures have occurred because this is the time required to give two doses of tetracycline, according to standard protocol [11]. The bone volume (BV/TV), osteoid volume (OV/BV), osteoid thickness (O.Th), osteoid surface (OS/BS) and trabecular number (Tb.N) were decreased. In contrast, the osteoblast surface (Ob.S/BS), osteoclast surface (Oc.S/BS), eroded surface (ES/BS) and the trabecular separation (Tb.Sp) were increased, suggesting high remodelling osteoporosis (Table 2).

## Treatment

Firstly, the patient was advised to stop breastfeeding. She then received analgesia with opioids; calcium carbonate 1200 mg/day and cholecalciferol 25,000 IU/week. The Jewett vest was used in order to minimise back pain. Intravenous ZOL was administered immediately after the bone biopsy.

## Evolution

Initially, there was a progressive improvement in her pain and functional capacity. After 30 days, the patient was asymptomatic. During the follow-up, the patient did not experience any incident fractures. A spine MRI was performed 3 months after treatment began and showed no bone marrow oedema in the affected vertebrae and a complete resolution of the prevalent fractures. After all



**Fig. 1** Imaging tests *a1* and *a2* show X-rays of the thoracic and lumbar spine in profile. Concavity aspect in the upper plateau of several vertebrae and wedging of average height (vertebra in fish or biconcave) of the 1st lumbar vertebra (L1) can be observed and a Genant grade IIb fracture. *b* shows the thoracic and lumbar spine MRI

in sagittal plane and a T2-weighted sequence. Concavity of several vertebrae and oedema in the upper vertebral plateau can be observed, particularly in T8 and L1. *c1* and *c2* show bone scans in anterior and posterior positions. Increased bone remodelling in the vertebral bodies of T3, T6, T7, T8, L1, L2, L3, L4 and L5 can be observed

**Table 1** Serum lab tests related to bone and mineral metabolism

	Results	Reference
Calcium	8.8 mg/dL	8.8–11
Phosphorus	4 mg/dL	2.5–4.8
Alkaline phosphatase	154 U/L	27–100
Vitamin D		
25 (OH)D	25.43 ng/mL	30–70
125 (OH) D	29.48 pg/mL	18–78
Intact PTH	14 pg/mL	14–72
NTx	21.0 nM BCE/mM	17–94

clinical measures undertaken, there was a significant increase in spine BMD measurements after 6 and 12 months and the femoral BMD was maintained (Table 3).

## Discussion

In this case study, we described the clinical picture of a young woman with a history of low impact non-vertebral fractures in adulthood, followed by multiple vertebral fractures by insufficiency during the lactation period after a twin pregnancy. Before the pregnancy, she had normal BMD measurements for her chronological age and no other secondary causes. The previous BMD measurements highlighted that the pregnancy and lactation itself were directly and intimately responsible for the bone loss and

vertebral fractures, refuting the probability of prior low bone mass and lower peak bone mass acquisition. Moreover, the histomorphometric features of an increasing bone resorption rate emphasised the fast bone loss following pregnancy and lactation, as well as the relevant improvement after treatment with ZOL, a potent antiresorptive agent. It is noted, however, that other factors may also have enhanced the bone loss, such as low vitamin D, the twin pregnancy itself and the loss resulting from the 6-week exclusive breastfeeding.

In most cases, PAO occurs in the first pregnancy, particularly in the third trimester or in the lactation period [6]. Few studies have described PAO in a twin pregnancy [12, 13]. Some hypotheses have been proposed to further elucidate the pathophysiological aspects involved in PAO. The first is related to the increased need and mobilisation of calcium during pregnancy and breastfeeding from the maternal skeleton to the foetus for bone mineralization because 5–10 % of the bone tissue, especially the trabecular, may be lost during lactation but there is full recovery after 6–12 months [8, 14, 15].

The second mechanism is attributed to a personal and/or family history of osteoporosis, suggesting that the deterioration of a pre-existing condition and/or hereditary factors are involved [6, 16]. However, it is important to note that most patients tend to recover bone density and reduce fractures 12–24 months postpartum, even without treatment. This reinforces the possibility of mechanism directly associated with pregnancy and lactation, such as hormonal changes (hypoestrogenism, transient hyperprolactinemia, PTHrP) as well as an osteoimmunologic involvement.

**Table 2** Histomorphometric analysis of bone tissue of a patient with PAO

Parameter assessed	Results	Normal <sup>a</sup>
Bone volume (BV/TV) (%)	18.3	20.71 ± 1.11
Osteoid volume (OV/BV) (%)	0.33	1.57 ± 0.36
Osteoid thickness (O.Th) (µm)	3.2	9.96 ± 0.62
Osteoid surface (OS/BS) (%)	7.2	9.51 ± 1.57
Osteoblast surface (Ob.S/BS) (%)	2.0	1.29 ± 0.59
Eroded surface (ES/BS) (%)	6.2	4.33 ± 1.25
Osteoclast surface (Oc.S/BS) (%)	0.2	0.03 ± 0.01
Trabecular thickness (Tb.Th) (µm)	129.7	113.43 ± 5.26
Trabecular separation (Tb.Sp) (µm)	583.1	480.56 ± 36.40
Trabecular number (Tb.N) (mm)	1.4	1.92 ± 0.13
Fibrosis (FB.V) (%)	0.0	–
Mineralizing surface (MS/BS) (%)	2.42	–
Mineral apposition rate (MAR) (µm/day)	1.1	–
Bone formation rate (BFR/BS) (µ <sup>3</sup> /µ <sup>2</sup> /day)	0.03	–
Corrected bone formation rate (Aj.AR) (µm/day)	0.43	–
Time interval for mineralization (Mlt) (days)	7.2	–

<sup>a</sup> Normal values for Caucasian Brazilian women (average ± SE) (DOS REIS 2007)

**Table 3** Evolution of bone mineral density and Z-scores before and after treatment with zoledronic acid

DMO, g/cm <sup>2</sup> , (Z-score)	Before the pregnancy	During vertebral Fractures (T0)	After 6 months (T6)	Δ % (T0–T6)	After 12 months (T12)	Δ % (T6–T12)	Δ % (T0–T12)
Lumbar spine (L2–L4)	0.947 (–1.9)	0.771 (–3.5)	0.884 (–2.3)	+14.7 %	0.989 (–1.8)	+11.9 %	+28.3 %
Femoral neck	0.906 (–0.7)	0.836 (–1.5)	0.879 (–1.1)		0.894 (–0.8)		
Total hip	0.845 (–1.1)	0.809 (–1.5)	0.832 (–1.3)	+2.8 %	0.818 (–1.4)	–1.7 %	+1.1 %

Least significant change = 1.5 % for the spine and 2 % for the total hip

A third mechanism may be related to the major findings of bone histomorphometry and the adequate response to treatment, including the use of bisphosphonates (BP). Although the results are not homogeneous across studies and include results with normal remodelling [9, 10] and high remodelling [8], some authors [17] believe that increased osteoclast-mediated resorption and osteocytic osteolysis are the central points of this condition. Unlike the bone HMA findings, there was no increase in the bone resorption marker in this particular case.

Regarding the treatment of PAO patients, O'Sullivan et al. [18] reported the largest number of cases treated with BP. Of a total of 11 reports, nine used BP (ZOL in two) and two were not treated because they chose to continue breastfeeding. With those who had used BP, the vertebral BMD increased by 17 and 23 % in the 1st and 2nd year, respectively. In the untreated patients, there was an increase of only 2 % in the 1st year and 11 % the following year.

An important aspect for consideration is that the bone scan may not have shown just the sites of vertebral fractures but it can also summarise the generalised skeletal resorption, always most prominent in trabecular-rich

vertebrae. Coupled bone resorption and formation are both increased during normal lactation with resorption outstripping formation. However, the bone scan results are associated to osteoblastic activity, as opposed to osteoclastic. This is observed in patients with Paget's bone disease or bone metastasis and not in patients with multiple myeloma where osteoblasts are inhibited and the bone scan is negative [19]. With that in mind, we believe that the positive and overflowing features from bone scan are more associated to vertebral fractures than a normal bone resorption related to lactation because if we compare each vertebra from the bone scan with the X-ray or spine MRI, we can realise that there is a link between the morphometric vertebral fracture and the higher concentration of Technetium-99 m, suggesting a relationship between them. On the other hand, if the higher concentration of Tc-99 m had been more related to normal lactation, the bone scan findings would be observed in all vertebral bodies.

This interesting case report has three positive aspects that are unusual in most case reports or series of osteoporosis associated with pregnancy and lactation; (1) baseline BMD done prior to the pregnancy and the fractures; (2)

a bone biopsy and (3) a bone scan during lactation was performed soon after the fracture. As a result, there was a better understanding of the magnitude of bone loss that occurred with this woman.

In the first 6 and 12 months after the treatment, including the intravenous infusion of ZOL, there was a significant increase in bone density in the spine (14.7 and 28.3 %) and total femur (2.8 and 1.1 %), respectively. Combining the data from the BMD measurements with the bone histomorphometric findings of this patient, the main hypothesis would be drawn on the central role of osteoclastogenesis in the pathophysiological processes of PAO. Although it is known that the cessation of lactation is normally followed by restoration of bone mass measurements, including some evidence from animal models [20], it is believed that ZOL could have had a relevant contribution in this particular case. This pharmacological approach was taken because of the painful nature of the

multiple vertebral fractures after analgesia, orthosis and physical therapy. However, due to the lack of controlled studies, this cannot be fully confirmed. These considerations are important to support clinical decision-making about whether to treat or not to treat patients with bone loss and fractures during pregnancy and lactation, particularly due to potential risks of using them in women at reproductive age.

## Conclusion

The histomorphometric findings of high remodelling osteoporosis with a significant increase in bone resorption are of great relevance for patients with PAO. Its blockage, promoted by ZOL, may be an effective option for the pharmacological treatment of bone loss and fragility fractures associated with pregnancy/lactation. Whether it enters breast milk or not has not been determined, and so the safety of its use in lactating women remains to be properly established.

### Compliance with Ethical Standards

**Conflict of Interest** Felipe Merchan Ferraz Grizzo, Janaina daSilva Martins, Marcelo M. Pinheiro, Vanda Jorgetti, Maria Dalva Barros Carvalho and Sandra Marisa Pelloso have no conflict of interest.

**Human and Animal Rights and Informed Consent** This study was ethically approved by the Standing Committee of Research Ethics with Humans (COPEP) of Universidade Estadual de Maringá (Maringá, Brazil) and performed in accordance with the criteria defined by the rules of the committee.

## References

- Vujasinovic-Stupar N, Pejnovic N, Markovic L, Zlatanovic M (2012) Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome. *Rheumatol Int* 32:819–823
- Choe EY, Song JE, Park KH, Seok H, Lee EJ, Lim SK, Rhee Y (2012) Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *J Bone Min Metab* 30:596–601
- Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Matsumoto H (2012) Five-year follow-up of a woman with pregnancy and lactation-associated osteoporosis and vertebral fractures. *Ther Clin Risk Manag* 8:195–199
- Lampropoulou-Adamidou K, Trovas G, Stathopoulos IP, Papaioannou NA (2012) Case report: teriparatide treatment in a case of severe pregnancy -and lactation- associated osteoporosis. *Hormones* 11:495–500
- Albright F, Reifenstein E Jr (1948) The para-thyroid glands and metabolic bone disease: selected studies, vol 74. Williams and Wilkins Company, Baltimore
- Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA (1993) Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol* 39:487–490
- Dos Reis LM, Batalha JR, Muñoz DR, Borelli A, Correa PH, Carvalho AB, Jorgetti V (2007) Brazilian normal static bone histomorphometry: effects of age, sex, and race. *J Bone Miner Metab* 25:400–406
- Yamamoto N, Takahashi H, Tanizawa T, Kawashima T, Endo N (1994) Bone mineral density and bone histomorphometric assessments of postpregnancy osteoporosis: a report of five patients. *Calcif Tissue Int* 54:20–25
- Gruber H, Gutteridge D, Baylink D (1984) Osteoporosis associated with pregnancy and lactation: bone biopsy and skeletal features in three patients. *Metab Bone Dis Relat Res* 5:159–165
- Smith R, Winearls C, Stevenson J, Woods C, Wordsworth B (1985) Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 325:1178–1180
- Rao SD, Matkovic V, Duncan H (1980) Transiliac bone biopsy. Complications and diagnostic value. *Henry Ford Hosp Med J* 28:112–115
- Lam SY, Evans JH, Quinn MA, Baker HW (1987) Postpartum spinal wedge fractures in a 27-year-old epileptic anorectic woman. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 27:71–74
- Tanriover MD, Oz SG, Sozen T, Kilicarslan A, Guven GS (2009) Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with severe vertebral deformities: can strontium ranelate be a new alternative for the treatment? *Spine J US* 9:e20–e24
- Bezerra FF, Mendonca LM, Lobato EC, O'Brien KO, Donangelo CM (2004) Bone mass is recovered from lactation to postweaning in adolescent mothers with low calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 80:1322–1326
- Kovacs CS (2011) Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 40:795–826
- Khastgir G, Studd JW, King H, Abdaila H, Jones J, Carter G, Alagband-Zadeh J (1996) Changes in bone density and biochemical markers of bone turnover in pregnancy-associated osteoporosis. *BJOG* 103:716–718
- O'sullivan S, Grey A, Singh R, Reid I (2006) Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 17:1008–1012
- Kovacs CS, Ralston SH (2015) Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int*. doi:10.1007/s00198-015-3149-3
- Roodman GD (2008) Skeletal imaging and management of bone disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2008:313–319
- Ardeshirpour L, Dann P, Adams DJ, Nelson T, VanHouten J, Horowitz MC, Wysolmerski JJ (2007) Weaning triggers a decrease in receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression, widespread osteoclast apoptosis, and rapid recovery of bone mass after lactation in mice. *Endocrinology* 148:3875–3886

## CAPÍTULO III

### 3.1 - CONCLUSÕES:

Este estudo sobre OAGL mostrou que:

- 1) A gravidez e a lactação foram direta e intimamente responsáveis pela perda de massa óssea e pelas fraturas vertebrais, afastando-se a possibilidade de baixa massa óssea densitométrica prévia à gestação.
- 2) Fatores hereditários estão envolvidos.
- 3) A gestação gemelar e a intensidade da lactação parecem ter sido os principais fatores desencadeantes.
- 4) A reabsorção óssea acelerada, mediada por osteoclastos e demonstrada a partir de uma biópsia óssea precoce, é o principal mecanismo fisiopatológico envolvido na doença.
- 5) O ácido zoledrônico é uma opção terapêutica para casos selecionados.

### 3.2 - PERSPECTIVAS FUTURAS:

Apesar da escassez de estudos sobre osteoporose associada à gestação/lactação, os resultados encontrados apontam para uma necessidade de realização de medidas preventivas no acompanhamento pré-natal, estimulando-se a ingestão adequada de cálcio durante o segundo e terceiro trimestres de gestação, período onde há absorção intestinal otimizada deste íon, a fim de minimizar a perda óssea acelerada que ocorre durante a lactação. Estudos futuros sobre fisiologia da reabsorção óssea durante a lactação poderão contribuir para melhor compreensão da patologia.

O achado de alta reabsorção óssea na histomorfometria e a excelente resposta ao tratamento, incluindo o uso de potente droga antirreabsortiva (ácido zoledrônico), abrem perspectivas para realização de novos estudos que avaliem sua eficácia e segurança no tratamento da OAGL.