

Osteoporose masculina: mortal, mas ignorada.

Condição relativamente desconhecida entre os médicos, a osteoporose masculina é responsável por cerca de 500.000 fraturas anuais nos EUA, com taxas de mortalidade durante o primeiro ano de fratura de quadril superior a 30%. Esta revisão foca

Fármaco em estudo: Vitamina D e cálcio

Autoria: GRUNTMANIS, U. Male Osteoporosis: Deadly, but ignored. *The American Journal of the Medical Sciences*. v 333 (2), p. 85-92; 2007.

Resumo

Introdução

A osteoporose masculina, segundo o *National Health and Nutrition Examination Survey III* acomete cerca de 3 a 6% dos homens norte-americanos. Apesar disto, somente uma pequena parcela dos homens que denotam fraturas recebem algum tratamento específico para osteoporose (cerca de 4.5% dos homens com fraturas de quadril comparativamente a 27% das mulheres com a mesma condição).

Fratura prévia é claramente o mais forte preditor de qualquer fratura futura, devendo tal fato ser recordado na avaliação do paciente, já que a maioria das fraturas vertebrais não é clinicamente detectável, com 80% dos casos não sendo reconhecidos por absoluta ausência de queixas. Assim, em um estudo associou-se uma perda de altura de 1.5 polegadas com risco relativo de fratura vertebral compressiva de 20.6. Ainda, da mesma forma que em mulheres, a idade mostra-se um poderoso preditor de risco para fraturas em homens. Por sua vez, fratura prévia e idade atuam favorecendo novas fraturas, seja por uma maior propensão a quedas como, também, pela qualidade óssea detectável nestes pacientes, esta última determinada por múltiplos fatores, incluindo arquitetura óssea, *turnover*, espessura cortical, porosidade, acúmulo de danos e taxa e qualidade do processo de mineralização. Reconhece-se que a densidade mineral óssea (BMD), verificada pela absormetria duo-energética de raio x (DEXA), não fornece informações acerca de qualidade óssea. De fato, indivíduos com medidas similares de BMD podem ter diferentes graus de perturbação da microarquitetura óssea quando avaliados por histomorfometria.

A *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomenda o uso do *score Z* como referência para medidas da BMD em homens com idade inferior a 50 anos. Assim, um *score Z* abaixo de -2.0 SD neste grupo etário define-se como “abaixo da expectativa para a idade” e pode servir como bom indicador para a possibilidade da existência de causas secundárias para BMD diminuída. Isto é necessário já que em homens com menos de 65 anos a osteoporose somente poderá ser diagnosticada se a BMD estiver inferior a -2.5 no *score T* e um fator de risco adicional para fratura se fizer presente. Após os 65 anos os critérios aplicados na avaliação da BMD para homens são os mesmos que para mulheres pós-menopausadas. A Tabela 1 mostra as recomendações da ISCD para avaliação da BMD em homens.

A perda óssea atrelada à idade pode ser exacerbada perante várias condições médicas e, neste sentido, adequado nível de vitamina D (entre 30 e 40 ng/mL) faz-se necessário para manter apropriado o processo de reabsorção óssea, permitindo absorção de cálcio dependente de vitamina D em seu máximo nível e o de hormônio paratireoideano (PTH) em seu intervalo mais baixo. Vale ressaltar ser a deficiência de vitamina D comum dentre homens europeus e norte-americanos.

O *National Academy of Sciences* recomenda ingestão de cálcio entre 1200 e 2500 mg e de vitamina D entre 400 e 2000 UI/dia. Tal recomendação é difícil de se atingir somente pela dieta. Ainda, tem-se provado a função da testosterona e estradiol na construção e conservação do esqueleto

masculino. No estudo pivô de 50.000 homens com câncer de próstata submetidos a privação androgênica o risco de fraturas de quadril e vértebras aumentou em 46% e 63%, respectivamente.

Métodos

Este estudo de revisão foca-se em dados de literatura concernentes a epidemiologia da osteoporose masculina, causas de base, ferramentas diagnósticas e tratamento das fraturas.

Resultados

As modalidades terapêuticas para prevenção de fraturas focam-se em três componentes distintos: prevenção de quedas, diminuição do impacto das quedas e melhora da força óssea. Quanto a este último tópico as modalidades farmacológicas podem ser categorizadas em fármacos que estimulam a formação óssea e fármacos que diminuem a reabsorção óssea. A primeira categoria inclui teriparatida, possivelmente ranelato de fluoreto e estrôncio (não testado em homens). O segundo grupo inclui cálcio mais vitamina D, calcitonina, raloxifeno, testosterona e bifosfonatos. Tratamentos anti-reabsortivos futuros para osteoporose em homens podem incluir anticorpos monoclonais humanos IgG2 para o receptor ativador do ligante kappaB do fator nuclear (RANKL) e osteoprotegerina (OPG), ambos estudados somente em mulheres.

Fármacos que aumentam a formação óssea:

- PTH (teriparatida): aumenta a BMD em coluna lombar em 5.9 e 13.5% em 10 e 18 meses, respectivamente, comparado com cálcio e vitamina D. No colo femoral o aumento foi de 2.9%.
- Fluoreto: estudo controlado com 64 homens mostrou aumento da BMD em todos os sítios, com diferença significativa no número pequeno de fraturas entre os grupos cálcio isolado e monofluorofosfato e cálcio combinados.
- Ranelato de estrôncio: aumenta a formação óssea e diminui a reabsorção óssea.
- Fármacos que diminuem a reabsorção óssea:
 - Cálcio e vitamina D: há estudos evidenciando BMD aumentada e incidência diminuída de fraturas, enquanto em outros o mesmo não é visto.
 - Calcitonina: em um estudo com 41% de homens em córticoterapia, a calcitonina estabilizou a BMD. No grupo placebo homens perderam 15% da BMD comparado com 1% entre homens recebendo calcitonina combinada com cálcio e vitamina D.
 - Testosterona: reposição consistente aumenta a BMD em homens hipogonadais.
 - Alendronato e risedronato; reduzem a incidência de fraturas em homens. O FDA aprovou o uso do alendronato, risedronato e PTH para o tratamento da osteoporose não induzida por esteróides em homens. Risedronato foi aprovado para a prevenção e tratamento da osteoporose induzida por corticóides em homens.
 - Ibandronato e ácido zoledrônico: não aprovados para o tratamento de osteoporose masculina nos EUA.

Terapia combinada em homens com osteoporose:

O preceito de que a combinação de fármacos que diminuem a reabsorção óssea com fármacos que aumentam a formação óssea aumentaria a BMD mais que qualquer uma destes fármacos separadamente não foi comprovada por estudos. Assim, não há evidências para suportar o uso de terapia combinada, simultânea, em homens com BMD diminuída.

Conclusões

Todos os homens com idade superior a 70 anos e os de risco aumentado para osteoporose e fraturas precisam ser submetidos à adequada avaliação e tratamento.

Tabela 1. Grupos de homens que devem realizar a medida da BMD segundo a ISC

1. Idade de 70 anos ou mais.
2. Adultos com fragilidade para fraturas.
3. Adultos com doença ou condição associada com massa óssea baixa ou perda óssea.
4. Adultos tomando medicamentos associados com massa óssea baixa ou perda óssea.
5. Qualquer homem considerado para terapia farmacológica.
6. Qualquer homem em tratamento para monitorar o efeito terapêutico.
7. Qualquer homem sem receber terapia para o qual evidências de perda óssea guiem para o tratamento.

Leitura Sugerida

1. www.medscape.com/viewarticle/420442

Exemplificação da fórmula

1.

Vitamina D3 – cápsula	
Vitamina D3.....	200 UI
Carbonato de cálcio.....	625 mg
Excipiente qsp.....	1 cápsula
Mande..... cápsulas.	
Posologia: 1 a 2 cápsulas ao dia ou a critério médico.	

A exemplificação de formulação contida neste artigo é apresentada como sugestão, podendo ser modificada a critério médico.

Farmacologia resumida

Fármaco	Vitamina D
Classe Terapêutica	Suplemento nutricional (vitamina) Anti-hipocalcêmico
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • hipocalcemia crônica; • hipofosfatemia; • osteodistrofia; • profilaxia e tratamento da deficiência de Vitamina D; • raquitismo; • tétano.
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos contendo alumínio: O uso desta associação tem sido relatado como sendo a responsável pela intoxicação óssea por alumínio e, com isto, resultando em efeitos tóxicos. • Anticonvulsivantes hidantóinicos, anticonvulsivantes barbitúricos: Estes fármacos podem reduzir os efeitos da vitamina D por aceleração do seu metabolismo pelo sistema microsomal hepático; pacientes em terapia em longo prazo com anticonvulsivantes requerem reposição de vitamina D, na maioria dos casos. • Calcitonina, etidronato e pamidronato: O uso conjunto com vitamina D pode antagonizar estes fármacos no tratamento da hipercalcemia. • Preparações contendo cálcio e diuréticos tiazídicos: Aumento do risco de hipercalcemia; todavia, isto pode ser terapêuticamente vantajoso, quando a necessidade de reposição óssea é eminente. • Colestiramina, colestipol e óleo mineral: Estes fármacos podem resultar em absorção parcial de vitamina D, por diminuírem a absorção de vitaminas lipossolúveis em geral. • Corticosteróides: Os corticosteróides interferem com a ação da vitamina D, o que justifica o emprego clínico desta vitamina em córticoterapia intensiva por longo período. • Digitálicos: A hipercalcemia causada pela vitamina D pode levar a uma potencialização dos efeitos dos digitálicos; deve-se estar atento à necessidade de ajuste de posologia. <p>Preparações contendo fósforo: O uso conjunto pode levar a uma hiperfosfatemia severa, pois a vitamina D aumenta a absorção de fosfatos.</p>

Reações Adversas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Em crianças a margem de segurança entre dose terapêutica e dose tóxica é pequena; • Em altas doses a vitamina D é bastante tóxica, podendo ocorrer: reação alérgica (dificuldade para respirar, fechamento da garganta, edema nos lábios, face, língua ou urticária); batimentos cardíacos irregulares, hipertensão, dor gástrica severa, febre alta (sintomas tardios de sobredose graves). • Hipervitaminose prolongada em lactentes causa atrasos mental e físico, insuficiência renal e morte; • A hipervitaminose D é caracterizada por hipercalcemia, calcificação ectópica em tecidos moles, náuseas, vômitos, cefaléia, e outras reações adversas de menor importância; outros sintomas são: osteoporose, hipertensão e diminuição da função renal; • Hipercalcemia, com doses acima de 50.000 UI/ dia; • Uso prolongado de doses maciças causa insuficiência renal irreversível e morte.
Precauções de Uso	<ul style="list-style-type: none"> • A margem entre a dose terapêutica e a dose tóxica é estreita, portanto não se deve, de maneira nenhuma alterar a dose prescrita pelo médico; • Um ajuste de dose deve ser realizado assim que for observada uma melhora clínica; • A administração deve ser realizada sob estreita vigilância médica e/ou farmacêutica; • A administração crônica pode provocar calcificação vascular generalizada, nefrocalcinose e calcificações de outros tecidos moles; • Deve ser reajustado o consumo dietético de alimentos fortificados com vitamina D para evitar os graves transtornos da superdose; • Não administrar em mulheres grávidas (1º trimestre); • O uso pediátrico deve ser realizado sob estreita farmacovigilância. • O paciente deve ser orientado a: não utilizar medicamentos não prescritos ou suplementos dietéticos que contenham cálcio, fósforo ou vitamina D. Quantidade extra destas substâncias, pode aumentar as chances de aparecimento de efeitos colaterais. Não administrar óleo mineral (laxante) por tempo prolongado durante o uso de vitamina D₃. O uso prolongado de óleo mineral diminui a absorção da vitamina D₃. • Pacientes que recebam doses elevadas de forma crônica devem submeter-se a um controle periódico da calcemia.

Referências

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Fármaco	Carbonato de cálcio
Classe Terapêutica	Suplemento nutricional. Anti-hipocalcêmico. Antiácido. Anti-hiperfosfatêmico.
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Hipocalcemia crônica (tratamento) – a administração oral de suplementos de cálcio é utilizada com objetivo de promover um aumento na concentração de íons cálcio no tratamento da depleção exagerada de cálcio que ocorre em algumas condições, como: hipoparatiroidismo crônico, pseudohipoparatiroidismo, osteomalácia, falência renal crônica e hipocalcemia secundária por administração de medicamentos anticonvulsivantes. Quando a hipocalcemia é causada por deficiência de vitamina D, o carbonato de cálcio pode ser administrado em conjunto com os análogos da vitamina D (vitamina D₂ e vitamina D₃).

	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiência de cálcio (profilaxia) – o carbonato de cálcio e outros sais de cálcio são utilizados com sucesso em pacientes que necessitam complementar a dieta que se mostra deficiente na ingestão de cálcio. • Hiperacidez gástrica. • Hiperfosfatemia (tratamento) – o carbonato de cálcio é usado em pacientes com estágio final de falência renal (osteodistrofia renal) para diminuir as concentrações séricas de potássio. No entanto, deve ser usado com cautela em pacientes que fazem hemodiálise crônica.
<p>Interações Medicamentosas Principais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Álcool, cafeína (ou mais de 8 xícaras de café/dia) e tabaco: O uso excessivo destas substâncias provoca uma diminuição significativa na absorção de cálcio. • Calcitonina: O uso conjunto de carbonato de cálcio pode antagonizar os efeitos da calcitonina no tratamento da hipercalemia. Todavia, quando a calcitonina é prescrita para osteoporose ou doença de Paget, promove uma melhor resposta aos suplementos de cálcio. Deve-se administrar em intervalos de 4 horas. • Bloqueadores dos canais de cálcio: O uso conjunto destes fármacos antagoniza os efeitos do verapamil ou de outros antagonistas dos canais de cálcio. • Contraceptivos orais contendo estrogênios: O uso conjunto pode resultar em um aumento significativo da absorção de cálcio. Este fato é utilizado como auxiliar terapêutico quando os estrogênios são indicados para osteoporose pós-menopausal. • Digitálicos: Pode ocorrer um agravamento das arritmias cardíacas. • Diuréticos tiazídicos: O uso concomitante com altas doses de cálcio pode resultar em hipercalemia devido à redução da excreção de cálcio causada pelos tiazídicos. • Fluoroquinolonas: Resulta em diminuição da absorção e quelação das fluoroquinolonas, resultando em diminuição das concentrações séricas e urinárias destes fármacos. • Suplementos de ferro: O uso conjunto resulta em uma diminuição da absorção de íons ferro. • Fenitoína: A administração conjunta de fenitoína e sais de cálcio resulta em uma diminuição da absorção de ambos os fármacos. • Tetraciclina: Pode ocorrer diminuição da absorção de tetraciclina devido à formação de complexos não-absorvíveis e um aumento do pH intragástrico. Em casos de extrema necessidade de uso, administrá-los em intervalos de 4 horas entre uma tomada e outra. • Vitamina D: O uso concomitante com altas doses de vitamina D e/ou cálcio resulta em um aumento significativo na absorção intestinal de cálcio, podendo resultar em hipercalemia grave.
<p>Reações Adversas Principais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatação periférica; • Hipotensão arterial; • Sensação de opressão (onda de calor); • Náuseas; • Hipercalemia; • Epigastralgia; • Constipação; • Dificuldade ou dor ao urinar; sonolência; náusea ou vômito contínuos; fraqueza (reações mais raras).
<p>Precauções de Uso</p>	<p>Não administrar suplementos de cálcio dentro de 1 a 2 horas após administração de outros medicamentos por via oral, para evitar interferir na ação do outro medicamento.</p> <p>O que o paciente deve saber para assegurar que o cálcio esteja sendo adequadamente aproveitado pelo organismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar outros medicamentos ou suplementos dietéticos contendo grande quantidade de cálcio, fosfato, magnésio e vitamina D, a menos que tenham sido prescrito pelo médico; • Não administrar suplementos de cálcio após a ingestão de grande quantidade de alimentos contendo fibras, tais como farelo, cereais e pães integrais, especialmente se o paciente estiver sendo tratado de hipocalcemia; • Não consumir grande quantidade de álcool, cigarro ou bebidas contendo cafeína (geralmente mais que 8 xícaras de café por dia) • Evitar fumar

Referências

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Geriatria é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.