

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**A IMPORTÂNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO E VITAMINA D
PARA A SAÚDE ÓSSEA, COM FOCO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO
DA OSTEOPOROSE**

Juliana Sallai Cintra

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Dulcineia Saes Parra
Abdalla

São Paulo
2019

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	3
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS	8
4. ANATOMIA E FISILOGIA ÓSSEA	9
5. OSTEOPOROSE	13
6. CÁLCIO E VITAMINA D	16
7. RESULTADOS	22
8. DISCUSSÃO	29
9. CONCLUSÃO	33
10. BIBLIOGRAFIA	34

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
DMO	<i>Densidade Mineral Óssea</i>
DXA	<i>Densitometria óssea com dupla emissão de raios X</i>
DP	<i>Desvio Padrão</i>
BRAZOS	<i>The Brazilian Osteoporosis Study</i>
PTH	<i>Paratormônio</i>
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
NOF	<i>National Osteoporosis Foundation</i>
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NHIS	<i>National Health Interview Survey</i>
NHANES	<i>The National Health and Nutritional Examination Survey</i>
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>
ASBMR	<i>American Society for Bone and Mineral Research</i>

RESUMO

CINTRA, JS. A Importância Da Suplementação De Cálcio E Vitamina D Para A Saúde Óssea, Com Foco Na Prevenção E Tratamento Da Osteoporose. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo

Palavras-chave: Cálcio, Vitamina D, Osteoporose, Suplemento

INTRODUÇÃO: A osteoporose é um problema de saúde pública mundial, cujo tratamento consiste em terapia farmacológica aliada a recomendações de estilo de vida. Dentre essas medidas, encontram-se a adequação dos níveis de cálcio e vitamina D. No Brasil a ingestão média desses nutrientes entre os adultos está muito abaixo dos níveis recomendados, o que faz com que os suplementos surjam como uma alternativa importante para a manutenção desses níveis, contribuindo com a saúde óssea. **OBJETIVO:** discutir a importância da utilização de suplementos de cálcio e vitamina D para a saúde óssea, focando em prevenção e tratamento da osteoporose. **MATERIAIS E MÉTODOS:** revisão da literatura, por meio da busca ativa de artigos científicos dos últimos 20 anos (de 1998 a 2018) em bases de dados. As referências bibliográficas dos artigos científicos encontrados nas bases de dados também foram consultadas, bem como outras fontes confiáveis, incluindo-se os websites de sociedades médicas e fundações internacionais, como a International Osteoporosis Foundation (IOF). **RESULTADOS:** Na infância, na pré-adolescência e na adolescência a ingestão de cálcio deve ser avaliada nas consultas pediátricas. Fontes lácteas de cálcio devem ser recomendadas primeiramente e os suplementos devem ser usados como alternativa aos produtos lácteos. Em adultos, a suplementação combinada de cálcio e vitamina D apresentou efeitos significativos na redução do risco de fraturas totais e de quadril (15% e 30%, respectivamente). Em mulheres na pós-menopausa, foi demonstrada a existência de um efeito sinérgico entre a alta ingestão de cálcio e a terapia estrogênica no tratamento da osteoporose: o aumento médio da massa óssea da coluna lombar, do colo femoral e do antebraço foi significativamente maior quando o estrogênio foi administrado junto com o cálcio, do que quando foi administrado isoladamente. No tratamento preventivo da osteoporose em pessoas com 50 anos ou mais, o cálcio ou a combinação de cálcio e suplemento de vitamina D foram eficazes. O melhor efeito foi observado com doses mínimas de 1200 mg de cálcio e 880 UI de vitamina D. A baixa adesão se mostrou um dos maiores obstáculos para se obter o benefício total da suplementação com cálcio. Na maioria dos cenários clínicos, a suplementação com carbonato de cálcio apresenta melhor custo-efetividade. Porém, em alguns casos específicos, o citrato de cálcio deve ser o suplemento de escolha. Foram encontradas fortes evidências da não existência de uma associação entre evento cardiovascular e o emprego de suplementos de cálcio e vitamina D. **CONCLUSÃO:** Os suplementos de cálcio e vitamina D são seguros e bem tolerados. Os estudos analisados mostraram importantes resultados da suplementação combinada de cálcio e vitamina D na redução de risco de fraturas

e no aumento da densidade mineral óssea, tanto na prevenção, como aliada ao tratamento farmacológico de osteoporose.

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é um problema de saúde pública mundial, que provoca efeitos devastadores associados a elevado impacto social e econômico. Estima-se que 40% a 50% das mulheres e 13% a 22% dos homens sofrerão uma fratura por osteoporose durante a vida.

O tratamento da osteoporose consiste em terapia farmacológica aliada a recomendações de estilo de vida. Essas medidas incluem adequação da ingestão de cálcio e dos níveis séricos da vitamina D, exercício, cessação do tabagismo, aconselhamento sobre prevenção de quedas e diminuição do consumo de bebidas alcoólicas.

A manutenção de níveis adequados de cálcio e vitamina D em todas as fases da vida é muito importante para a saúde óssea e para a prevenção da osteoporose. Porém, muitos países na África e na América do Sul apresentam uma ingestão moderadamente baixa de cálcio. No Brasil, homens e mulheres com 40 anos ou mais apresentam ingestão média de, aproximadamente, um terço do recomendado para essa faixa etária. Com relação à vitamina D, a ingestão média diária na população brasileira corresponde a um quarto da quantidade recomendada.

Considerando que a dieta e os hábitos de vida da população brasileira têm se mostrado muitas vezes inadequados em relação à obtenção dos níveis diários recomendados desses nutrientes, os suplementos surgem como uma importante alternativa para a manutenção desses níveis, de forma a contribuir beneficentemente para a saúde óssea.

2. OBJETIVO(S)

Este trabalho tem como objetivo discutir a importância da utilização de suplementos de cálcio e vitamina D para a saúde óssea, focando em prevenção e tratamento da osteoporose e chamar a atenção para a alta prevalência de deficiência de cálcio e vitamina D na população. O trabalho esclarece aspectos relacionados ao papel desses nutrientes na saúde dos ossos, suas necessidades diárias, fatores que interferem em sua biodisponibilidade, tipos de sais de cálcio, dosagem, quando suplementar e eventos adversos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia deste trabalho consiste na revisão da literatura, por meio da busca ativa de artigos científicos dos últimos 20 anos (de 1998 a 2018) nas bases de dados PubMed, SciFinder, Web of Science e outras que apresentem dados relevantes. Para isso foram utilizadas as seguintes palavras chave e suas associações: osso, reabsorção, osteoporose, osteopenia, fraturas, cálcio, vitamina D, suplemento e seus correspondentes em inglês: bone, resorption, osteoporosis, osteopenia, fractures, calcium, vitamin D e supplement. Referências bibliográficas dos artigos científicos encontrados nas bases de dados também foram consultadas, bem como outras fontes confiáveis, incluindo-se os websites de sociedades médicas e fundações internacionais, como a IOF.

A literatura selecionada obedeceu aos seguintes critérios:

- Publicações em português ou inglês;
- Publicações cujo conteúdo esteja em conformidade aos objetivos deste trabalho;
- Publicações a partir de 1998, ou anteriores caso sejam de grande relevância ao trabalho.

REVISÃO DA LITERATURA

4. ANATOMIA E FISIOLOGIA ÓSSEA

4.1 O osso e sua composição

O osso compreende a maior parte da massa de tecido conjuntivo do corpo humano. Diferentemente das outras matrizes de tecido conjuntivo, a matriz óssea é fisiologicamente mineralizada, sendo constantemente renovada ao longo da vida. Trata-se de um tecido conjuntivo mineralizado que exhibe dois tipos diferentes de osso: cortical e trabecular. Com função predominantemente estrutural, o osso cortical é a camada densa e espessa que forma a superfície externa da maioria dos ossos e os eixos dos ossos longos. Já o osso trabecular ou esponjoso tem função metabólica e é encontrado no final dos ossos longos e nos ossos e vértebras planas. ^{1, 2}

O osso contém, em peso, 70% de minerais, dos quais 95% são de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), cujas funções são proporcionar mais resistência mecânica ao tecido e servir como fonte de íons de cálcio, fosfato e magnésio para a adequada homeostase mineral. Os 30% restantes são constituídos de componentes orgânicos (matriz osteoide), dos quais 98% são fibras de colágenos e os outros 2% consistem de proteínas não-colágenas e lipídeos. ^{1, 2, 3}

O colágeno do tipo I é o principal componente da rede de fibras da matriz óssea. Trata-se de uma molécula em forma de hélice tripla que contém duas cadeias $\alpha_1(\text{I})$ idênticas e uma cadeia $\alpha_2(\text{I})$ estruturalmente similar. Suas principais funções são fornecer elasticidade aos tecidos, estabilizar a matriz extracelular, apoiar ou modelar a deposição mineral inicial e se ligar a outras macromoléculas. ^{1, 3}

As proteínas não colágenas compreendem de 10% a 15% do total de proteínas presentes no tecido ósseo. Elas desempenham papéis na organização da matriz extracelular, coordenando as interações célula-matriz e mineral-matriz e regulando o processo de mineralização. Essas moléculas podem ser classificadas em quatro grupos gerais: (1) proteoglicanos, (2) glicoproteínas (fosfatase alcalina,

osteonectina, periostina etc.), (3) glicoproteínas com atividades potenciais de ligação celular (osteopontina, sialoproteína óssea, DMP-1, MEPE etc.) e (4) proteínas γ -carboxiladas (osteocalcina, proteína Gla da matriz, dentre outras). Cada uma dessas proteínas apresenta função específica durante a mineralização e remodelação do tecido ósseo.¹

Existem três tipos de células no tecido ósseo: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Os osteoblastos são formadores de tecido ósseo que modulam a cristalização da hidroxiapatita e, quando inseridos na matriz óssea mineralizada, tornam-se osteócitos. Os osteócitos estão localizados na região mineralizada do osso e são envolvidos na função mecanossensitiva no ambiente ósseo interno. Os osteoclastos são células responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo. Há estreita comunicação entre esses tipos celulares através de contato direto ou por meio de moléculas de sinalização, de modo que a ação de cada tipo celular é finamente regulada.^{1, 2}

4.2 Modelamento, morfologia óssea, crescimento e diferenças sexuais

O modelamento ósseo é o processo geneticamente regulado que determina o tamanho e a forma do osso. O modelamento ósseo se inicia durante o crescimento fetal e, geralmente, vai até a segunda década de vida. Algumas características esqueléticas, como densidade cortical e força estrutural, por exemplo, continuam aumentando até a terceira década de vida, de modo que podemos dizer que o pico de massa óssea geralmente é atingido por volta dos 30 anos de idade.^{4, 5}

Além dos fatores genéticos, as cargas mecânicas aplicadas ao osso também influenciam seu tamanho, forma e distribuição espacial da massa mineralizada, conforme descrito por Kontulainen S (2003)⁶. Nesse estudo, realizado com jogadores de tênis, mostrou-se que o braço dominante dos jogadores apresenta ossos maiores do que o braço não dominante. A influência da carga mecânica no modelamento ósseo evidencia a importância da atividade física ao longo do crescimento.^{4, 6, 7}

Os crescimentos apendicular e axial contribuem juntos para o crescimento em estatura, porém suas contribuições variam de acordo com a idade. Até o início da puberdade, o crescimento apendicular ocorre a uma taxa maior (de aproximadamente 2 vezes) do que o crescimento axial. No início da puberdade, ocorre uma inversão e o crescimento apendicular passa a desacelerar e o axial a acelerar.⁴

As diferenças de comprimento, largura, massa e resistência dos ossos entre os sexos surgem em grande parte durante a puberdade. Os ossos das meninas passam a apresentar menor tamanho total e medular do que os dos meninos, porém com espessura cortical similar. Na puberdade, a densidade óssea trabecular aumenta igualmente em ambos os sexos, como consequência do aumento da espessura trabecular. Ainda que a seção transversal do corpo vertebral seja maior nos meninos do que nas meninas, não há diferença entre os sexos quanto à espessura trabecular. Ou seja, as diferenças na morfologia óssea entre os sexos são em tamanho e geometria, e não em densidade óssea.⁴

4.3 Remodelamento óssea

O osso é um tecido altamente dinâmico, submetido ao remodelamento constante durante toda a vida. Enquanto o modelamento ósseo (predominante na infância) é o processo pelo qual os ossos mudam de forma ou tamanho em resposta à carga mecânica e processos fisiológicos, o remodelamento ósseo (predominante na fase adulta) ocorre para que o osso possa manter sua força e homeostase mineral. O remodelamento ósseo consiste na remoção de osso antigo e substituição por matriz óssea recém-formada (osteóide), que será então mineralizada.⁸

A quantidade e a qualidade do tecido ósseo são mantidas, essencialmente, por três tipos celulares já mencionados: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos são células responsáveis pela síntese do tecido ósseo e diferenciam-se a partir de um progenitor mesenquimal na medula óssea. Eles sintetizam e secretam colágeno tipo I, além de ajudar na mineralização do osteóide. Os osteoclastos são células reabsortivas multinucleadas incumbidas da

remoção do tecido ósseo envelhecido ou lesado, diferenciam-se a partir de células progenitoras hematopoiéticas, mais especificamente a partir do progenitor monocítico-macrofágico. Compondo mais de 90% do conteúdo celular do osso, os osteócitos são as células mais abundantes da matriz óssea e sua contribuição para o remodelamento ósseo se dá através de sua função mecanossensitiva no ambiente ósseo interno, permitindo a comunicação entre as células ósseas por uma complexa rede canalicular.^{1, 8}

O remodelamento ósseo é acelerado nos períodos de peri e pós menopausa. O período de 5 a 10 anos em torno da menopausa é caracterizado por uma diminuição na produção de estrógeno e um aumento na reabsorção de cálcio do osso.⁹

5. OSTEOPOROSE

5.1 Definição e consequências

A osteoporose é um problema de saúde pública mundial, que provoca efeitos devastadores associados ao elevado impacto social e econômico. Sua importância e impacto vêm crescendo nas últimas décadas. Trata-se de um distúrbio esquelético sistêmico. A doença é caracterizada pela perda de tecido ósseo, redução da densidade mineral óssea associada e deterioração da microarquitetura do osso, com consequente aumento da fragilidade óssea e do risco de fraturas. Estima-se que 40% a 50% das mulheres e 13% a 22% dos homens sofrerão uma fratura por osteoporose durante a vida.^{10, 11, 12, 13}

A osteoporose é uma doença multifatorial, cuja causa ainda não está totalmente elucidada. Porém sabe-se que diversos fatores contribuem para a fragilidade óssea, como a genética, a biomecânica, o meio ambiente e o metabolismo. Mais recentemente tem sido postulado um papel central do envelhecimento e do aumento do estresse oxidativo como peças fundamentais para o desenvolvimento da osteoporose. Associado à diminuição dos níveis de estrógeno, o aumento das espécies reativas de oxigênio durante o envelhecimento promove aumento da reabsorção e diminuição da formação óssea, o que tem como consequência a perda de massa óssea e a fragilidade esquelética.^{14, 15}

Por ser inicialmente assintomática, a osteoporose é considerada uma doença silenciosa, sendo frequentemente diagnosticada apenas após a primeira fratura. As fraturas osteoporóticas mais comuns são as de quadril, vértebras e pulso. O número de fraturas de quadril que ocorrem a cada ano foi estimado em 1,66 milhões em 1990 e prevê-se que esse número suba para 6,26 milhões em 2050. As fraturas de quadril são as mais graves dentre as fraturas osteoporóticas, apresentando alta morbidade e mortalidade. Cerca de 50% dos pacientes acometidos por esse tipo de fratura são incapazes de voltar a andar de forma independente. Além disso, de 20% a 30% dos pacientes acometidos morrem durante o primeiro ano após a fratura. As fraturas de quadril podem causar complicações agudas, como úlceras, broncopneumonia e infecções do trato

urinário.^{13, 16, 17}

Com relação às fraturas vertebrais, muitos estudos mostraram que 18-26% de mulheres caucasianas na pós-menopausa apresentam uma deformidade vertebral. Além disso, a cada ano, 1% das mulheres na idade de 65 anos e 2,9% entre 75 e 79 anos tem uma nova fratura vertebral. A redução na qualidade de vida provocada pelas fraturas vertebrais é praticamente similar à provocada pelas fraturas de quadril. As fraturas vertebrais podem causar dor nas costas, perda de estatura, cifose, redução da função pulmonar e qualidade de vida, além de aumento significativo do risco de morte.^{13, 18}

Os dados sobre fraturas de pulso são escassos na literatura, porém a incidência parece começar a aumentar entre as idades de 40 e 65 anos. O aumento da morbidade devido a fratura de pulso é menor que o das fraturas de quadril e vértebras, e a mortalidade é similar à da população geral.¹³

5.2 Densidade mineral óssea e avaliação do risco de fraturas

Desde 1994, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu critérios operacionais para o diagnóstico da osteoporose por meio da mensuração da densidade mineral óssea (DMO) do fêmur proximal e da coluna lombar. A medida da massa óssea utiliza densitometria óssea com dupla emissão de raios X (DXA). A definição operacional densitométrica da osteoporose tem significativa contribuição, uma vez que permite o diagnóstico da fragilidade óssea antes do aparecimento das fraturas. A medida da DMO por DXA é útil para o diagnóstico da osteoporose, avalia o risco de fraturas e serve para a monitorização do tratamento.^{11, 19}

Os valores da DMO comparados a valores do adulto jovem saudável são reportados por meio do T-score, expresso em unidades de desvio padrão (DP). Valores de T-score iguais ou inferiores a -2,5 definem a osteoporose, enquanto aqueles entre -1,0 e -2,5 caracterizam a osteopenia. A DMO é o principal determinante do risco de fraturas, no entanto outros fatores, como idade avançada, baixo índice de massa corporal e consumo de álcool e cigarro também devem ser considerados.^{11, 19, 20}

A osteoporose é a doença osteometabólica mais comum, afetando 200 milhões de pessoas no mundo. É a principal causa de fraturas em idosos nos Estados Unidos, onde aproximadamente 10 milhões de pessoas têm essa patologia e 33 milhões apresentam baixa massa óssea (osteopenia). Ainda nos Estados Unidos, aproximadamente 30% das mulheres na pós-menopausa têm osteoporose e 40% delas desenvolvem fraturas. Há três vezes mais mulheres com osteopenia, em comparação àquelas com osteoporose, de modo que quase metade das fraturas por fragilidade acometem mulheres com osteopenia.^{12, 21, 22}

Os dados epidemiológicos na população brasileira são escassos. Dados disponíveis apontam para a prevalência de fraturas por fragilidade em torno de 15% em mulheres e de 13% em homens com 40 anos de idade ou mais. O BRAZOS (The Brazilian Osteoporosis Study), ensaio epidemiológico de base populacional, foi desenhado para investigar os principais fatores de risco clínico associados a fraturas por baixo impacto na população brasileira adulta. Nas mulheres, idade avançada, menopausa precoce, sedentarismo, pior qualidade de vida, maior consumo de fósforo, diabetes mellitus, quedas, uso crônico de benzodiazepínicos e história familiar de fratura de fêmur foram os principais fatores de risco de fragilidade óssea.^{23, 24}

O tratamento da osteoporose consiste em terapia farmacológica aliada a recomendações de estilo de vida. As medidas de estilo de vida devem ser adotadas universalmente para reduzir a perda óssea em mulheres na pós-menopausa. Essas medidas incluem adequação da ingestão de cálcio e dos níveis séricos da vitamina D, exercício, cessação do tabagismo, aconselhamento sobre prevenção de quedas e diminuição do consumo de bebidas alcoólicas.²⁵

6. CÁLCIO E VITAMINA D

O cálcio é o mineral mais abundante no corpo humano. Sua principal função é formar a estrutura dos ossos e dentes. Cerca de 99% do total de cálcio no corpo humano é armazenado no esqueleto na forma de hidroxapatita e o restante exerce efeitos sobre os sistemas muscular, cardiovascular, endócrino e nervoso. A homeostase do cálcio é mantida pelas ações de vários hormônios, dentre eles o paratormônio (PTH), a calcitonina e a 1,25-di-hidroxitamina D (calcitriol).^{26, 27}

A manutenção do nível sérico de cálcio ionizado dentro de uma faixa fisiológica estreita é fundamental para o funcionamento normal do corpo. Esse controle é feito por um sistema endócrino, no qual o calcitriol e o PTH desempenham papéis muito importantes. A concentração total de cálcio no soro deve permanecer entre 8,5 e 10,5 mg/dL. Se este nível sofre uma leve queda, o receptor sensível ao cálcio localizado na glândula paratireoide sinaliza a secreção de PTH. O PTH, por sua vez, estimula o rim a produzir calcitriol, que age aumentando os níveis séricos de cálcio, e a ativar a reabsorção óssea. Conforme o nível de cálcio vai aumentando, o mecanismo de feedback faz com que o receptor sensível ao cálcio seja “desligado” e a secreção de PTH diminua. Caso haja um aumento dos níveis séricos de cálcio acima do normal, as células parafoliculares da glândula tireoide secretam calcitonina, que bloqueia a reabsorção óssea de cálcio, ajudando a manter os níveis séricos de cálcio dentro da normalidade. O calcitriol também bloqueia por feedback a produção e liberação de PTH.⁹

O cálcio é absorvido por meio de transporte ativo e difusão passiva. O transporte ativo sofre influência do calcitriol, que aumenta a permeabilidade da membrana, regula a passagem de cálcio através das células intestinais e aumenta o nível de proteína transportadora de cálcio (calbindina). O transporte ativo mediado pelo calcitriol é o mecanismo de absorção predominante quando a ingestão de cálcio é baixa. Conforme a ingestão de cálcio aumenta, o transporte passivo passa a ser predominante.²⁸

A absorção e a biodisponibilidade do cálcio sofrem interferências de fatores endógenos e exógenos. Dentre os fatores endógenos estão o estado hormonal, a idade e a genética. Dentre os fatores exógenos estão alguns componentes da alimentação como os fitatos (encontrados em cereais e sementes, como farelo de trigo, por exemplo), os oxalatos (encontrados no espinafre) e os taninos (encontrados em alguns chás). O sódio é outro fator que interfere na biodisponibilidade do cálcio, pois a ingestão elevada de sódio acarreta no aumento da excreção renal de cálcio.^{26, 28}

Outro fator exógeno que interfere diretamente na absorção de cálcio é a deficiência de vitamina D. A vitamina D é um importante nutriente para a manutenção da saúde óssea. A síntese endógena de vitamina D ocorre na pele: a radiação UVB converte 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D. Essa reação é seguida de uma isomerização, levando à formação da molécula de vitamina D₃, também conhecida como colecalciferol. Além da síntese cutânea, a vitamina D também pode ser obtida através da alimentação, na forma de vitamina D₃ ou vitamina D₂ (ergocalciferol). Enquanto a vitamina D₃ é obtida de fontes animais, a D₂ está presente em fungos e cogumelos irradiados com UVB. As vitaminas D₃ e D₂ provenientes da dieta são incorporadas aos quilomícrons e transportadas pelo sistema linfático até a circulação sanguínea. No sangue, a vitamina D (D₂ e D₃) se liga a proteínas ligadoras de vitamina D, que a transportarão até o fígado.^{5, 29, 30}

No fígado, as vitaminas D₃ e D₂ sofrem uma hidroxilação, se transformando em calcidiol, último metabólito inativo antes da conversão à forma ativa. A concentração sérica de calcidiol é o principal biomarcador para dosar vitamina D. No rim, através de uma reação de hidroxilação pelas enzimas da CYP27B1, o calcidiol se converte no hormônio calcitriol (forma ativa), que atinge a circulação sanguínea e vai atuar em células e órgãos distantes. Suas principais funções são aumentar a eficiência da absorção intestinal de cálcio e fósforo e induzir os pré-osteoclastos a se tornarem osteoclastos maduros.^{5, 29,}

Além do baixo consumo de alimentos fontes de vitamina D e da exposição solar insuficiente, o processo de envelhecimento também contribui para a deficiência de vitamina D. Durante o envelhecimento ocorre diminuição da síntese

de vitamina D, redução de sua conversão em metabólito ativo no rim, bem como queda na responsividade intestinal. Esse conjunto de fatores, portanto, acaba interferindo negativamente na absorção de cálcio e diminuindo sua disponibilidade.^{26, 28}

6.1 Requerimentos diários

A necessidade de cálcio para manutenção da saúde óssea varia de acordo com a idade da mulher. Na adolescência, a demanda é alta, visto que se trata de um período de rápido crescimento. Por volta dos 20 anos de idade, a demanda de cálcio diminui, uma vez que o pico de massa óssea foi atingido e há um equilíbrio entre formação e remodelação óssea. Até a menopausa, a demanda de cálcio permanece estável. A partir desse período, ela passa a aumentar novamente devido às mudanças relacionadas ao estrogênio na absorção intestinal de cálcio e na conservação renal.²⁶

A ingestão adequada, ou o requerimento diário – em inglês *Dietary Reference Intake* (DRI) ou *Recommended Dietary Allowance* (RDA) –, de cálcio e vitamina D foi estabelecido para cada faixa etária pelo Instituto de Medicina (*Institute of Medicine* – IOM) norte-americano, como evidenciado na **tabela 1**. Para crianças de 1 a 3 anos, 700mg de cálcio por dia é o suficiente para suprir as necessidades dessa faixa etária. Para crianças de 4 a 8 anos o IOM recomenda a ingestão de 1000 mg por dia. Adolescentes precisam de níveis maiores (1300 mg por dia) em virtude do crescimento ósseo. Para praticamente todos os adultos de 19 a 50 anos e para homens até 70 anos, 1000 mg supre as necessidades diárias. Mulheres acima de 50 e homens acima de 70 anos precisam de 1200 mg de cálcio por dia.⁹

Com relação à vitamina D, a determinação de valores de ingestão diária é mais complicada, pois os níveis corporais de vitamina D são provenientes, não só da dieta, mas também da biossíntese cutânea. Como a exposição ao sol varia muito de pessoa para pessoa, foi considerada uma exposição mínima para o estabelecimento dos valores diários de ingestão. Foi determinado que 600 UI de vitamina D por dia supre a necessidade da maioria das pessoas. Pessoas acima

de 70 anos precisam de 800 UI por dia devido à possíveis mudanças corporais decorrentes da idade.⁹

Tabela 1 - Requerimentos dietéticos diários de cálcio e vitamina D de acordo com o grupo etário.

Grupo	Cálcio (RDA, mg/dia)	Vitamina D (RDA, UI/dia)
1-3 anos	700	600
4-8 anos	1.000	600
9-13 anos	1.300	600
14-18 anos	1.300	600
19-30 anos	1.000	600
31-50 anos	1.000	600
51-70 anos, homens	1.000	600
51-70 anos, mulheres	1.200	600
>70	1.200	800
Gestação e lactação		
14-18 anos	1.300	600
19-50 anos	1.000	600
Bebês		
0-6 meses	200	400
6-12 meses	260	400

Adaptado de: Institute of Medicine (2011)⁹

A *National Osteoporosis Foundation* (NOF) apoia as recomendações de ingestão diária de cálcio do IOM de 1000 mg para homens entre 50 e 70 anos e 1200 mg para mulheres acima de 51 anos e homens acima de 71. No entanto, a NOF preconiza um valor ligeiramente maior de ingestão de vitamina D: de 800 a 1000 UI diariamente para adultos acima de 50 anos. A ingestão ideal pode ser conseguida por meio de dieta e consumo de suplementos dietéticos, nos casos de indivíduos que não alcançam a recomendação apenas com a dieta.^{28, 31}

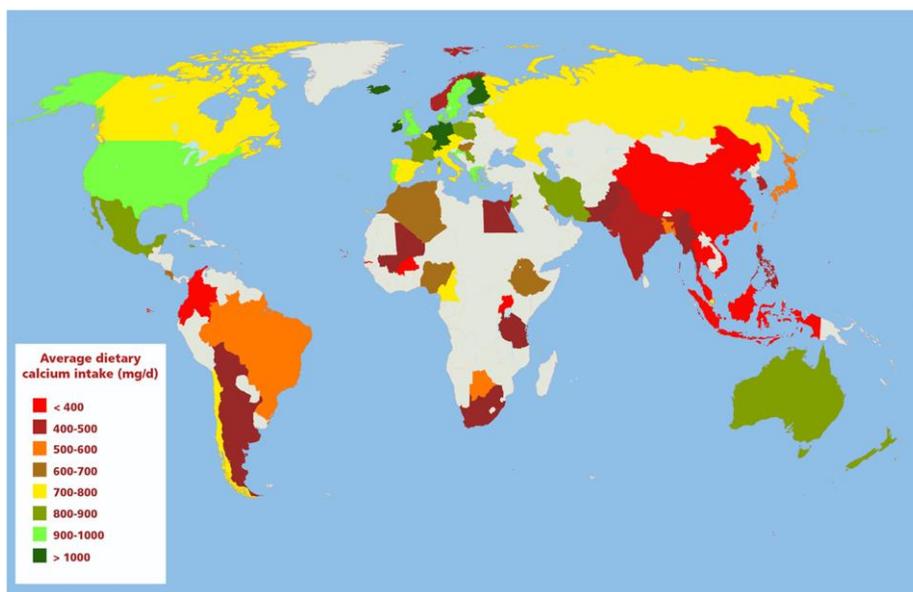
6.2 Fontes dietéticas de cálcio e vitamina D e ingestão média da população

A ingestão de cálcio por meio da dieta é estimada com o objetivo de recomendar a adequação dietética a pacientes com ingestão inadequada e para evitar a suplementação excessiva desse mineral a indivíduos com ingestão adequada. Um método aproximado de estimar a ingestão dietética de cálcio é multiplicar por 300 mg o número de porções lácteas consumidas diariamente. A

International Osteoporosis Foundation (IOF) desenvolveu uma calculadora de cálcio que ajuda a estimar a ingestão diária desse nutriente. Uma porção de leite (200ml) ou de queijo firme (30g) contém aproximadamente 240 mg de cálcio. Cerca de 150 g de iogurte natural contém 207 mg de cálcio. Com relação aos alimentos não lácteos, porções de agrião, feijão branco, sardinha em óleo e tofu contêm, respectivamente, 188, 132, 240 e 126 mg de cálcio.^{31, 32}

Com base em uma revisão sistemática, a IOF descreveu a ingestão dietética de cálcio na população adulta em diferentes países e apresentou os dados em um mapa global (**Figura 1**). A maioria dos países analisados na África e na América do Sul tem uma ingestão moderadamente baixa de cálcio (400 a 700 mg/dia). Os países com ingestão média de cálcio superior a 1000 mg/dia estão todos no norte da Europa.³³

Figura 1 – Mapa global das categorias médias de ingestão de cálcio na dieta



Fonte: BALK (2017)³³

O estudo BRAZOS demonstrou que, no Brasil, homens e mulheres com 40 anos ou mais apresentam ingestão média de, aproximadamente, 400 mg de cálcio por dia, número significativamente inferior ao recomendado para essa faixa etária (de 1000 a 1200 mg/dia).^{9, 23}

Segundo o *National Institute of Health* (NIH), esse baixo consumo de cálcio é atribuído ao baixo consumo de leite e derivados, baixa ingestão de frutas e vegetais e elevado consumo de bebidas com baixo teor de cálcio, como os refrigerantes (NIH 2000). O crescente número de refeições realizadas fora de casa, bem como a omissão de refeições como o café da manhã também influenciam o consumo de alimentos ricos em cálcio: dados indicam que ingere-se mais cálcio quando a alimentação é realizada em casa do que quando é realizada em restaurantes e *fast foods*.²⁸

Em situações onde a ingestão dietética de cálcio encontra-se abaixo dos níveis recomendados, o aumento do consumo de produtos lácteos ou alimentos ricos em cálcio deve ser encorajado. Caso o aumento do consumo desses alimentos não seja possível, é indicado o uso de suplementos para atingir os níveis diários recomendados.³¹

Conforme já dito anteriormente, a maior parte da vitamina D provém da síntese cutânea durante a exposição solar, que é influenciada por diversos fatores como latitude, estação do ano, pigmentação da pele, sexo, idade, roupas e uso de protetor solar. As fontes dietéticas de vitamina D são escassas, mas tornaram-se relevantes devido ao atual hábito da população de se evitar a exposição solar para prevenir câncer de pele. Dentre os alimentos que contêm vitamina D, encontram-se peixes com alto conteúdo de gordura, gema de ovo, além de cogumelos expostos à luz solar ou à radiação ultravioleta (UV).^{23, 30}

O estudo BRAZOS demonstrou que a ingestão média diária de vitamina D na população brasileira corresponde a um quarto da quantidade recomendada. Os suplementos de vitamina D, portanto, são necessários para adultos mais velhos, cuja síntese de vitamina D está comprometida devido à idade, e para pessoas que evitam a exposição à luz solar. O limite superior seguro da dose de vitamina D não está bem estabelecido. O IOM definiu 4.000 UI por dia como o limite superior seguro de vitamina D.^{9,23}

7. RESULTADOS

Conforme mencionado anteriormente, o tratamento da osteoporose consiste em terapia farmacológica aliada a recomendações de estilo de vida. As medidas de estilo de vida não só são importantes para o tratamento, como também para a prevenção da osteoporose. Elas incluem adequação da ingestão de cálcio e dos níveis séricos da vitamina D, exercício, cessação do tabagismo, aconselhamento sobre prevenção de quedas e diminuição do consumo de bebidas alcoólicas.²⁵

A terapia farmacológica é recomendada para pessoas com história de fratura de fragilidade ou com T-score $\leq -2,5$. Mulheres na pós-menopausa e homens acima de 50 anos com osteopenia (T-score entre -1,0 e -2,5) e alto risco de fraturas também devem receber tratamento.³¹

Análises sistemáticas de ensaios publicados entre 2005 e 2016 confirmaram a eficácia na prevenção de fraturas de múltiplos agentes aprovados para o tratamento da osteoporose em comparação com placebo. Bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ácido zoledrônico e ibandronato), denosumabe, raloxifeno e teriparatida reduzem o risco de fraturas vertebrais. Alendronato, risedronato, ácido zoledrônico, teriparatida e denosumabe diminuem o risco de fraturas não vertebrais. Alendronato, risedronato, ácido zoledrônico e denosumabe reduzem o risco de fratura do quadril.^{34, 35}

7.1 Suplementos de cálcio e vitamina D

Os suplementos de cálcio são amplamente comercializados em todo o mundo. De acordo com dados do National Health Interview Survey (NHIS), dos Estados Unidos, o uso de suplementos de cálcio por adultos norte-americanos aumentou de 6,2% em 1992 para 11% em 2000. A análise de dados do estudo norte-americano NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) de 1999 a 2000 indicou que 10% da população estava sob uso de um suplemento de cálcio no mês anterior à pesquisa^{36, 37}

Segundo Straub, a suplementação de cálcio deve ser considerada para

indivíduos que não atingem a recomendação diária desse mineral através da dieta, mulheres na peri e pós-menopausa, pessoas com osteopenia ou osteoporose, vegetarianos, pessoas intolerantes à lactose, mães amamentando e pessoas que fazem uso crônico de glicocorticoides. Para indivíduos com hipercalcemia, a suplementação de cálcio é contraindicada. Suplementos de vitamina D devem ser administrados concomitantemente aos suplementos de cálcio.²⁷

7.1.1 Influência dos suplementos de cálcio e vitamina D nas diversas fases da vida

Durante a infância, a massa óssea é adquirida de forma lenta. Com o início da puberdade e o pico de crescimento, o ganho de massa óssea passa a ser rápido: o pico de acúmulo de massa óssea ocorre em torno dos 12 anos de idade em meninas e em torno de 14 anos nos meninos. Durante os 4 anos em torno do pico de acúmulo de massa óssea, 40% da massa óssea total é adquirida. 4 anos após esse pico, 95% da massa óssea do adulto já foi alcançada. A adolescência, portanto, é uma fase da vida onde a aquisição de massa óssea precisa ser otimizada, porém a maioria das crianças e adolescentes nos Estados Unidos não alcança os requerimentos de ingestão de cálcio.^{7, 38, 39}

Atualmente, a suplementação de vitamina D de rotina é recomendada para bebês para evitar o raquitismo, especialmente entre aqueles alimentados com amamentação exclusiva. A Academia Americana de Pediatria tem publicado recomendações para otimizar a saúde óssea em recém-nascidos, crianças e adolescentes. É recomendado que a ingestão de cálcio seja avaliada através de um questionário simples durante as consultas pediátricas aos 2-3 anos, depois da transição do leite materno ou de fórmula; aos 8-9 anos de idade, durante a pré-adolescência; e durante a adolescência, quando ocorre a maior aceleração do crescimento ósseo. A Academia também orienta que os pediatras devam incentivar a ingestão adequada de cálcio e vitamina D. Fontes lácteas de cálcio são recomendadas devido a sua fácil disponibilidade na dieta e à presença de outros nutrientes. Os suplementos são sugeridos como alternativa aos produtos

lácteos.^{38, 40}

Um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado foi conduzido em 160 crianças rurais da Gâmbia, entre 8 e 11 anos, acometidas a uma dieta pobre em cálcio (ingestão diária média de 350 mg/dia). Os resultados mostraram um aumento de 4,5% e 7% na DMO do rádio medial e distal, respectivamente, e um aumento de aproximadamente 5% no conteúdo mineral ósseo para o grupo que recebeu o suplemento de cálcio.⁴¹

A suplementação de cálcio pode aumentar significativamente o ganho de massa óssea em mulheres jovens, de acordo com o estudo de Matkovic publicado em 2005. O grupo suplementado com cálcio teve aumento significativo no ganho de massa óssea durante o estirão da puberdade. Todos os desfechos primários foram significativamente maiores no grupo suplementado do que no grupo placebo após 4 anos. No entanto, após o surto de crescimento esse efeito diminuiu, permanecendo apenas nos metacarpos e nos antebraços das pessoas altas.⁴²

Uma metanálise realizada pela NOF englobou 8 ensaios clínicos randomizados de suplementação de cálcio e vitamina D em adultos, com um total de 30.970 participantes. Os resultados demonstraram uma redução significativa de 15% do risco de fraturas totais e uma redução de 30% do risco de fraturas do quadril.⁴³

As necessidades de cálcio aumentam com a menopausa. Os baixos níveis de estrógeno causam aumento da reabsorção óssea, diminuição da absorção intestinal de cálcio e aumento da excreção urinária de cálcio. A deficiência de vitamina D também pode limitar a absorção de cálcio e ter efeito negativo sobre a saúde óssea em mulheres na peri e pós-menopausa. Com o envelhecimento, diversos fatores podem levar a níveis reduzidos de vitamina D, como exposição solar inadequada, diminuição da capacidade de síntese de vitamina D pela pele e ingestão dietética pobre^{9, 28, 44}. Para mulheres na menopausa recomenda-se 1.200 mg de cálcio por dia com adequação da vitamina D, definida como níveis séricos de 25(OH)D \geq 30 ng/mL (concentração normalmente atingida com a ingestão diária de 400 a 600 UI). Os alimentos são indicados como a principal fonte de cálcio, mas suplementos e alimentos fortificados são recomendados como fontes

alternativas.²⁶

Nieves et al.⁴⁵ analisou ensaios clínicos publicados que mediram a massa óssea de mulheres na pós-menopausa para avaliar se a suplementação de cálcio influenciava a eficácia dos estrogênios na alteração da massa óssea. Dos 31 estudos de estrogênio analisados, 20 modificaram a dieta ou fizeram uso de algum suplemento de cálcio (total de 1.183 mg/dia) e 11 não (total de 563 mg/dia). Os resultados mostraram que o aumento médio da massa óssea da coluna lombar quando o estrogênio foi administrado sozinho foi de 1,3%/ano comparado com 3,3%/ano quando o estrogênio foi administrado em conjunto com cálcio. No colo femoral, o aumento médio da massa óssea com estrogênio sozinho foi de 0,9%/ano comparado a 2,4%/ano quando o estrogênio foi administrado em conjunto com cálcio. Da mesma forma, no antebraço, a massa óssea aumentou 0,4%/ano com o estrogênio sozinho comparado com 2,1%/ano com estrogênio administrado junto com cálcio.⁴⁵

Uma metanálise realizada por Shea B⁴⁶ e seus colaboradores analisou 15 ensaios clínicos (1.806 participantes) que randomizaram mulheres na pós-menopausa para suplementação de cálcio ou ingestão habitual de cálcio na dieta. Os resultados mostraram que os suplementos de cálcio levaram a aumentos de 2,05%, 1,66%, 1,64% e 1,91%, respectivamente na densidade óssea total do corpo, da coluna lombar, do fêmur e do rádio distal⁴⁶. Outra metanálise de 29 estudos analisou os estudos de cálcio e cálcio em combinação com vitamina D para uso na prevenção de fraturas em adultos com 50 anos ou mais. 63.000 indivíduos foram analisados no total e os autores concluíram que o tratamento foi associado a uma redução de 12% no risco de fraturas de todos os tipos. Nos estudos com mais de 80% de adesão ao suplemento, a redução de risco de todas as fraturas foi de 24%. Para estudos que tinham como objetivo avaliar a densidade mineral óssea, o tratamento foi associado a uma taxa reduzida de perda óssea de 0,54% no quadril, e 1,19% na coluna. O efeito do tratamento foi melhor com doses de cálcio de 1200 mg ou mais e doses de vitamina D de 800 UI ou mais⁴⁷.

O estudo WHI (Women Health Initiative), grande estudo randomizado que envolveu mais de 36.000 mulheres com idades entre 50 e 79 anos ao longo de um

período de 7 anos, avaliou o efeito da combinação de cálcio (1000 mg/dia na forma de carbonato de cálcio) e vitamina D (400 UI/dia) em comparação a placebo sobre o risco de fraturas de quadril. Mulheres que fizeram uso de cálcio e vitamina D tiveram um risco não significativo 12% menor de fratura de quadril do que mulheres que utilizaram placebo. Porém, em uma análise de subgrupos que analisou apenas as mulheres aderentes ao tratamento (aquelas que tomavam pelo menos 80% da medicação do estudo), verificou-se que o cálcio com suplementação de vitamina D resultou em uma redução de 29% em fratura de quadril.⁴⁸

7.1.2 Fontes suplementares de cálcio

Os sais mais comumente usados como suplementos de cálcio são o carbonato de cálcio e o citrato de cálcio. Outras formas de cálcio suplementar são o lactato e o gliuconato de cálcio. Quando o emprego de suplementos de cálcio é recomendado, diversos fatores devem ser considerados na escolha do suplemento como a biodisponibilidade, a presença de acloridria, o uso de bloqueadores H₂ ou inibidores da bomba de prótons, o número de comprimidos necessários para atingir a dose desejada, o tamanho do comprimido, o sal de cálcio e os custos.²⁷

O carbonato de cálcio fornece cerca de 40% de cálcio elementar, enquanto o citrato de cálcio fornece cerca de 21%. Contudo, o carbonato necessita de um ambiente ácido no estômago para ser absorvido, devendo ser ingerido junto com as refeições. Além disso, o carbonato tem maior probabilidade de causar constipação e inchaço. Já o citrato de cálcio não depende da acidez gástrica para ser absorvido, podendo ser ingerido com maior facilidade de horários, e é uma alternativa razoável para pacientes com sintomas gastrointestinais incômodos. Para indivíduos com acloridria, condição clínica onde a produção de ácidos gástricos é diminuída, o citrato de cálcio deve ser o suplemento de escolha. Além disso, o citrato também deve ser escolhido para pessoas que fazem uso de medicamentos para tratar o refluxo gastresofágico (inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H₂), pois esses medicamentos diminuem a acidez do

estômago. As desvantagens associadas ao uso de citrato de cálcio são o preço e a necessidade de tomar mais comprimidos ou cápsulas para fazer a dose equivalente à do carbonato de cálcio, o que pode afetar a adesão ao tratamento.^{27,}

49

7.1.3 Requerimentos e doses do suplemento de cálcio

A dose dos suplementos de cálcio pode afetar tanto a absorção desse mineral quanto os níveis de PTH. A absorção do cálcio é maior quando ele é tomado em doses de 500 mg ou menos. Se uma dose diária maior do que 500 mg for necessária, pode ser benéfico suplementar em doses divididas, por exemplo em doses menores 4 vezes por dia, para diminuir os níveis de PTH e diminuir a reabsorção óssea.²⁷

7.1.4 Efeitos adversos da suplementação com cálcio

Desconfortos gastrointestinais, como constipação, gases, flatulência e inchaço são sintomas apresentados por alguns pacientes que fazem uso de suplementos de cálcio. Esses sintomas são geralmente associados ao carbonato, de modo que pessoas que se queixam desses desconfortos devem ser orientadas a substituir o carbonato de cálcio por citrato de cálcio. Se os desconfortos não melhorarem após a substituição, outras causas devem ser observadas.²⁷

A litíase renal é um efeito adverso da suplementação de cálcio que vem sendo discutido. O estudo da *Women's Health Initiative* (WHI) mostrou que o risco de litíase renal aumenta com o uso de suplementos de cálcio (risco relativo de 1,17).⁵⁰ Por outro lado, em estudos observacionais uma maior ingestão dietética de cálcio foi associada a um menor risco de litíase renal, talvez devido à uma redução na absorção intestinal de oxalato.⁵¹ Além disso, em um estudo de 56 mulheres na pós-menopausa, a suplementação de carbonato de cálcio junto com as refeições ou suplementação combinada de cálcio com terapia estrogênia não aumentou a excreção urinária de oxalato de cálcio.⁵²

A segurança cardiovascular do uso de suplementos de cálcio vem sendo questionada desde 2010, com a publicação de uma metanálise que envolveu 15

ensaios clínicos e 8151 participantes, onde foi sugerida a associação entre o uso de suplementos de cálcio e o aumento do risco de infarto do miocárdio.⁵³ Recentemente foi publicada outra análise sobre o risco cardiovascular associado ao uso de suplementos de cálcio. Harvey e colaboradores⁵⁴, em um estudo de 2018, analisaram dados coletados de uma grande base de dados do Reino Unido e demonstraram que os suplementos de cálcio são seguros e não se associam ao aumento no risco cardiovascular. O estudo mencionado avaliou um banco de dados com 502.637 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 40 e 69 anos. No total, 33.437 indivíduos incluídos no estudo relataram usar suplementos de cálcio, 19.089 tomavam suplementos de vitamina D e outros 10.007 utilizavam suplementos de cálcio com vitamina D. Os autores não encontraram associação entre emprego de suplementos de cálcio e internações hospitalares relacionadas com doença coronariana isquêmica (por exemplo, infarto agudo do miocárdio), qualquer evento cardiovascular ou morte por eventos cardiovasculares. Resultados semelhantes foram encontrados para os suplementos de vitamina D e a combinação de cálcio com vitamina D. Em todos os desfechos avaliados, o uso de suplementos de cálcio não se associou a infarto agudo do miocárdio, outros eventos cardiovasculares ou morte.⁵⁴

Uma metanálise convencional⁵⁵, realizada em 2010, que incluiu apenas os dados de estudos originais, com desfechos formalmente coletados, não relatou aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos com o uso dos suplementos de cálcio. Por outro lado, os resultados de uma metanálise da WHI que envolveu 36.282 mulheres na pós-menopausa sugerem fortemente que os suplementos de cálcio aumentam modestamente o risco de eventos cardiovasculares, particularmente infarto do miocárdio.⁵⁶ Em virtude da ausência de evidência sólida e definitiva, desde 2010 a *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) concluiu que o peso da evidência é insuficiente para afirmar que os suplementos de cálcio causam eventos cardiovasculares adversos.⁵⁷

8. DISCUSSÃO

Os resultados do presente trabalho mostram o importante papel desempenhado pela suplementação de cálcio e vitamina D para a saúde óssea em diversas fases da vida. Na infância é relevante ressaltar a importância da discussão com a família sobre os benefícios do cálcio e da vitamina D para diminuir o risco futuro de osteoporose e, talvez, o de fraturas na infância e adolescência.

O estudo conduzido em crianças da Gâmbia (DIBBA B 2000) mostrou um aumento significativo da DMO e do conteúdo mineral no grupo suplementado com cálcio. No entanto, não houve evidência de um efeito positivo do suplemento sobre o tamanho do esqueleto, tanto em altura como em largura óssea. Uma possível explicação citada pelo autor para a falta de efeito sobre a altura nesse grupo de crianças com retardo de crescimento é a deficiência de outros nutrientes na dieta das crianças, o que pode ter limitado qualquer efeito potencial do suplemento de cálcio no crescimento. É importante ressaltar ainda que para crianças saudáveis, não houve recomendação para a suplementação rotineira de cálcio.

O efeito da suplementação de cálcio no ganho de massa óssea em meninas jovens durante o estirão da puberdade foi demonstrado no estudo de Matkovic⁴². Os resultados indicaram que, na adolescência, a ingestão dietética de cálcio deve ser baseada na taxa de crescimento e no desenvolvimento do tamanho do corpo e do osso.

A metanálise realizada pela NOF⁴³ mostrou uma associação entre a suplementação combinada de cálcio e vitamina D e a redução de fraturas totais e de quadril. Esses resultados apoiam o uso dessa combinação como uma intervenção para a redução do risco de fraturas em adultos. O estudo deixa claro que as evidências atuais relacionadas ao efeito da suplementação de vitamina D sozinha na redução de risco de fraturas são limitadas e conflitantes, porém quando é administrada em associação com o cálcio os efeitos são significativos.

O papel da ingestão ótima de cálcio aliada a níveis adequados de vitamina D é bem estabelecido na redução da perda óssea em mulheres na peri e pós-

menopausa e na diminuição de fraturas em mulheres com idade superior a 60 anos com baixa ingestão dietética de cálcio. Nieves JW e colaboradores⁴⁵ mostraram a relação sinérgica entre a alta ingestão de cálcio e a terapia estrogênica no tratamento da osteoporose. A suplementação de cálcio parece potencializar o benefício da terapia com estrogênio na massa óssea da coluna lombar, do colo do fêmur e do antebraço, mesmo quando doses padrão de estrogênio são administradas. O benefício demonstrado é para uma ingestão de, aproximadamente, 1200 mg/dia de cálcio.

Os resultados da metanálise realizada por Shea B⁴⁶ sugerem que o cálcio exerça um efeito relativamente pequeno, mas possivelmente importante, de aumento da densidade óssea em mulheres na pós-menopausa. Conforme já exposto anteriormente, os resultados mostraram um aumento da densidade óssea em quatro locais de medição, fato que fortalece a inferência do autor. Em contrapartida, essa inferência é enfraquecida por fatores como a grande perda de acompanhamento na maioria dos estudos e a heterogeneidade inexplicável dos resultados entre os estudos. Os autores encontraram apenas cinco ensaios clínicos randomizados que mediram a taxa de fratura. Uma estimativa pontual da metanálise desses cinco estudos sugeriu uma redução potencialmente importante nas fraturas vertebrais e uma menor redução no risco de fraturas não vertebrais. Contudo, para que o efeito da suplementação de cálcio nas fraturas seja estabelecido, são necessários estudos maiores e relativamente longos que meçam a incidência de fraturas.

Tang BMP⁴⁷ e seus colaboradores concluíram em sua metanálise que o cálcio ou a combinação de cálcio e suplemento de vitamina D foram eficazes no tratamento preventivo da osteoporose em pessoas com 50 anos ou mais. O melhor efeito foi observado com doses mínimas de 1200 mg de cálcio e 800 UI de vitamina D por dia. A redução do risco de fraturas foi maior em indivíduos idosos, residentes em instituições, com baixo peso corporal ou baixo consumo de cálcio. Uma possível explicação para a observação de melhores efeitos em indivíduos institucionalizados é a alta adesão ao tratamento, visto que nesse caso, há uma supervisão por parte das enfermeiras para que a adesão seja assegurada. A baixa

adesão é um dos maiores obstáculos para se obter o benefício total da suplementação de cálcio. Quando estudos com uma taxa de adesão de pelo menos 80% foram analisados separadamente, a redução de risco de fratura dobrou. Portanto, a redução de risco reportada pela metanálise em questão é provavelmente uma subestimação da eficácia do tratamento. A importância da adesão ao tratamento combinado de cálcio e vitamina D também é evidenciada no estudo WHI⁴⁸ de 2006, onde só se obteve uma redução significativa do risco de fratura de quadril de 29% quando se avaliou, em uma análise de sensibilidade, apenas as mulheres com, pelo menos, 80% de adesão. Ao analisar os dados de toda a população recrutada para o estudo, a redução de risco de fratura de quadril não foi significativa (12%), pois no final do estudo, embora 76% das mulheres ainda estivessem fazendo uso dos suplementos, apenas 59% estavam tomando a dose pretendida.

A segurança cardiovascular dos suplementos de cálcio vem sendo questionada. Apesar de a metanálise da WHI⁵⁶ demonstrar uma possível relação entre suplementos de cálcio e aumento do risco cardiovascular, suas limitações devem ser levadas em consideração: trata-se de uma coleção retrospectiva de dados reportados pelos pacientes e que selecionou subpopulações do ensaio original.

O estudo de Harvey⁵⁴ e colaboradores (2018), que descreve uma grande base de dados do Reino Unido, demonstrou que, independentemente da história prévia de doença cardiovascular, a suplementação de cálcio (com ou sem vitamina D) nesses indivíduos não aumentou o risco de eventos cardíacos futuros, mesmo quando outros fatores, como idade, peso, utilização de medicamentos e pressão arterial, foram considerados e ajustados. Os autores concluíram que o uso de suplementos de cálcio é seguro e não se associa a incremento do risco cardiovascular. Somado a isso, há o parecer da ASBMR de que não há evidências suficientes para concluir que haja uma relação causal entre suplementos de cálcio e eventos cardiovasculares.⁵⁷ Pode-se dizer, portanto, que os resultados do presente trabalho reforçam e dão segurança à prática clínica de buscar a ingestão adequada de cálcio na dieta e fazer uso de suplementação quando a dieta for

insuficiente.

.

9. CONCLUSÃO

A ingestão ótima de cálcio associada à suficiência da vitamina D desempenha papel crucial para a saúde óssea em todas as fases da vida. Este trabalho procurou fazer uma revisão da literatura, a fim de discutir a utilização de suplementos de cálcio e vitamina D na manutenção da saúde óssea, bem como esclarecer aspectos relacionados ao papel desses nutrientes, suas necessidades diárias, fatores que interferem em sua biodisponibilidade, tipos de sais de cálcio, dosagem, quando suplementar e eventos adversos.

É importante ressaltar que a melhor forma de se atingir as necessidades diárias desses nutrientes é através da alimentação e, no caso da vitamina D, da exposição solar também. Porém, em situações onde não é possível atingir os níveis adequados através desses meios, os suplementos podem ser utilizados. O uso desses suplementos por mulheres na peri e pós menopausa é comum, por se tratar de um período de perda óssea acelerada, onde a incidência de osteopenia e osteoporose é maior. Os suplementos são usados, tanto na prevenção como aliados à terapia farmacológica para tratamento da osteoporose.

Na maioria dos cenários clínicos, a suplementação com carbonato de cálcio apresenta melhor custo-efetividade. Porém, em alguns casos específicos, o citrato de cálcio deve ser o suplemento de escolha, como por exemplo em pacientes com acloridria ou que fazem uso de inibidores de bomba de prótons e bloqueadores H₂.

Os suplementos de cálcio e vitamina D são seguros e bem tolerados. Os estudos analisados mostraram importantes resultados da suplementação combinada de cálcio e vitamina D na redução de risco de fraturas e no aumento da densidade mineral óssea, tanto na prevenção, como aliada ao tratamento farmacológico de osteoporose. É importante ressaltar que a adesão ao tratamento é fundamental para que os efeitos mencionados sejam obtidos.

10. BIBLIOGRAFIA

1. BOSKEY, A. L.; ROBEY, P. G.; The composition of bone. In: CLIFFORD, J. R. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. John Wiley & Sons, 2013. p. 49-58.
2. VANNUCCI, L. et al. Calcium Intake in Bone Health: A Focus on Calcium-Rich Mineral Waters. *Nutrients*, v. 10, n. 1930, p. 1-12, 2018.
3. BOSKEY, A. L.; Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *BoneKEy Reports*, v. 2, n. 447, p. 1-11, 2013.
4. WANG, Q.; SEEMAN, E.; Skeletal Growth and Peak Bone Strength. In: CLIFFORD, J. R. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. John Wiley & Sons, 2013. p. 127-134.
5. SUNYECZ, J. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 4, n. 4, p. 827-836, 2008.
6. KONTULAINEN, S. et al. Effect of Long-Term Impact-Loading on Mass, Size, and Estimated Strength of Humerus and Radius of Female Racquet-Sports Players: A Peripheral Quantitative Computed Tomography Study Between Young and Old Starters and Controls. *Journal of bone and mineral research*, v. 18, n. 2, p. 352-359, 2003.
7. WEAVER, C. M. et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.*; n. 27, p. 1281-1386, 2016.
8. KATSIMBRI, P. The biology of normal bone remodelling. *Eur. J. Cancer. Care.*; n. 26, p. e12740, 2017.
9. INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The national academies press, Washington, 2011.
10. SADAT-ALI, M. et al. Are we closing the gaps in the management of osteoporosis following fragility fractures of the femur? *Journal of International Medical Research*, p. 1-5, 2019.

11. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*, v. 285, n. 6, p. 785-795, 2001.
12. FAVUS, M. J. Bisphosphonates for Osteoporosis. *The new england journal of medicine*, n. 363, p. 2027-2035, 2010
13. JOHNNELL, O; KANIS, J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.*; n. 16, p. S3-S7, 2005.
14. SHEN, Y.; ZHANG, Y.; SHEN, L. Postmenopausal women with osteoporosis and osteoarthritis show different microstructural characteristics of trabecular bone in proximal tibia using high-resolution magnetic resonance imaging at 3 tesla. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 14, n. 136, 2013.
15. MANOLAGAS, S. C. From Estrogen-Centric to Aging and Oxidative Stress: A Revised Perspective of the Pathogenesis of Osteoporosis. *Endocrine Reviews*, v. 31, p. 266-300, 2010.
16. RACHNER, T. D.; KHOSLA, S.; HOFBAUE, L. C. New Horizons in Osteoporosis. *Lancet*, v. 377, n. 9773, p. 1276-1287, 2011.
17. HARVEY, N.; EARL, S.; COOPER, C. Epidemiology of Osteoporotic Fractures. In: CLIFFORD, J. R. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. John Wiley & Sons, 2013, p. 244-248.
18. HARRISON, R. et al. Osteoporosis-Related Kyphosis and Impairments in Pulmonary Function: A Systematic Review. *Journal of bone and mineral research*, v. 22, n. 3, p. 447-457, 2007.
19. KANIS, J. A. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Synopsis of a WHO Report. *Osteoporosis Int.*; v. 4, p. 368-381, 1994.
20. KANIS, J. A. et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*, v. 44, p. 734-743, 2009.
21. VIDAL, M. et al. Osteoporosis: a clinical and pharmacological update. *Clinical Rheumatology*, v. 38, n. 2, p. 385-395, 2019.
22. SIRIS, E. S. et al. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Arch. Intern. Med.*; v. 164, p. 1108-1112, 2004.

23. PINHEIRO, M. M. et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutrition Journal*, v. 8, n. 6, 2009.
24. PINHEIRO, M. M. et al. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*, n. 20, p. 399-408, 2009.
25. BLACK, D. M.; ROSEN, C. J. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*, n. 374, p. 254-262, 2016.
26. MENOPAUSE: The Journal of The North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. v. 13, n. 6, p. 862-877, 2006.
27. STRAUB, D. A. Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutrition in Clinical Practice*, v. 22, p. 286-296, 2007.
28. PEREIRA, G. A. P. et al. Cálcio dietético – estratégias para otimizar o consumo. *Rev Bras Reumatol*, v. 49, n. 2, p. 164-180, 2009.
29. BATTAULT, S. et al. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr*, v. 52, p. 429-441, 2013
30. HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, v. 357, p. 266-268, 2007.
31. COSMAN, F. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*, v. 25, p. 2359-2381, 2014.
32. INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Calcium Calculator. Disponível em: <<https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>>. Acesso em: 4 fev. 2019.
33. BALK, E. M. et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review.
34. CRANDALL, C. J. et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Treatments to Prevent Fractures. *Ann Intern Med*, n. 161, p. 711-723, 2014.
35. QASEEM, A. et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, n. 166, p. 818-839, 2017.

36. MILLEN, A. E.; DODD, K. W.; SUBAR, A. F. Use of Vitamin, Mineral, Nonvitamin, and Nonmineral Supplements in the United States: The 1987, 1992, and 2000 National Health Interview Survey Results. *J Am Diet Assoc*, v. 104, p. 942-950, 2004.
37. RADIMER, K. et al. Dietary Supplement Use by US Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *American Journal of Epidemiology*, v. 160, n. 4, p. 339-249, 2004.
38. GREER, F. R.; KREBS, N. F. Optimizing Bone Health and Calcium Intakes of Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*, v. 117, n. 2, p. 578-585, 2006.
39. FULGONI, V. L. et al. Determination of the Optimal Number of Dairy Servings to Ensure a Low Prevalence of Inadequate Calcium Intake in Americans. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 23, n. 6, p. 651-659, 2004.
40. GOLDEN, N. H.; ABRAMS, S. A. Optimizing Bone Health in Children and Adolescents. *Pediatrics*, v. 134, n. 4, p. 1229-1243, 2014.
41. DIBBA, B. et al. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr*, v. 71, n. 2, p. 544-549, 2000.
42. MATKOVIV, V. et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, v. 81, p. 175-188, 2005
43. WEAVER, C. M. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, v. 27, p. 367-376, 2016.
44. AUTIER, P. et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, v. 2, p. 76-89, 2014.
45. NIEVES, J. W. et al. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr*, v. 67, p. 18-24, 1998.
46. SHEA, B. et al. VII. Meta-Analysis of Calcium Supplementation for the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews*, v. 23, n. 4, p. 552-559, 2002.

47. TANG, B. M. P. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*, v. 370, n. 9588, p. 657-666, 2007.
48. JACKSON, R. D. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med*, v. 354, p. 669-683, 2006.
49. BAUER, D. C. clinical practice:Calcium Supplements and Fracture Prevention. *N Engl J Med*, v. 369, n. 16, p. 1537-1543, 2013.
50. WALLACE, R. B. et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*, v. 94, p. 270-277, 2011.
51. TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol*, v. 190, n. 4, p. 1255-1259, 2013
52. DOMRONGKITCHAIORN, S. et al. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis in postmenopausal women supplemented with calcium or combined calcium and estrogen. *Maturitas*, v. 26, n. 41, p. 149-156, 2002.
53. BOLLAND, M. J. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*, v. 341:c3691, 2010.
54. HARVEY, N. C. et al. Calcium and Vitamin D Supplementation Are Not Associated With Risk of Incident Ischemic Cardiac Events or Death: Findings From the UK Biobank Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research*, p. 1-9, 2018.
55. WANG, L. et al. Systematic Review: Vitamin D and Calcium Supplementation in Prevention of Cardiovascular Events. *Ann Intern Med*, v. 152, p. 315-323, 2010.
56. BOLLAND, M. J. et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*, v. 342: d2040, 2011.
57. ASBMR. Statement on Potential Cardiovascular Risks Associated with Calcium Supplements, 2010.

Juliana Galvão Coimbra 17/04/19

Data e assinatura do aluno(a)



Data e assinatura do orientador(a)