

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

**PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE
EM HOMENS SUBMETIDOS A TERAPIA DE PRIVAÇÃO DE
ANDROGÉNIOS**

Mestrado Integrado em Medicina

-Dissertação-

Autora:

Cláudia Carreira Costa Machado de Aguiar

Orientadora:

Dra. Maria Helena da Silva Ramos

Título completo:

Prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens submetidos a terapia de privação de androgénios

Autora:

Cláudia Carreira Costa Machado de Aguiar

Instituição:

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Título abreviado:

Osteoporose e terapia de privação de androgénios

Palavras-chave: osteoporose; androgénios; próstata.

Número de palavras:

4036 palavras (excluindo resumo, tabelas, legendas e referências)

Contacto da autora:

clguiar@gmail.com

Prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens submetidos a terapia de privação de androgénios

Prevention, diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for prostate cancer

Cláudia Aguiar

Resumo

A osteoporose é uma doença esquelética sistémica caracterizada por diminuição da massa óssea e pela deterioração arquitectural do tecido ósseo, que resulta num aumento do risco de fracturas de fragilidade.

Com o envelhecimento da população, houve um crescente reconhecimento que a osteoporose e as fracturas ósseas no homem constituem um importante problema de saúde pública. As causas secundárias desempenham um papel significativo na patogénese da osteoporose no homem, nomeadamente o hipogonadismo que constitui uma causa bem estabelecida. De facto, estudos recentes demonstraram que os homens com cancro da próstata, submetidos a terapia de privação de androgénios, apresentam risco elevado de aumento da reabsorção óssea. Tal constatação aumentou, significativamente, o interesse no assunto e a necessidade de estabelecer medidas efectivas de rastreio, diagnóstico e seguimento desses indivíduos. O tratamento consiste tanto numa abordagem não-farmacológica (estilos de vida e suplementação com cálcio e vitamina D) como farmacológica. A maioria dos estudos sugere o benefício do uso de bifosfonatos na prevenção e tratamento da perda de densidade mineral óssea induzida pela terapia de privação de androgénios. Contudo, o conhecimento mantém-se limitado e mais estudos são necessários para definir o momento ideal de iniciação da terapêutica, o seu regime e duração óptimos, bem como a sua eficácia e segurança a longo prazo. Este artigo tem como objectivo fazer uma revisão do conhecimento actual acerca das causas secundárias da osteoporose no homem, em particular, a epidemiologia, fisiopatologia, prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens submetidos a terapia de privação de androgénios.

Abstract

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and by architectural deterioration of bone tissue which results in an increased risk of fragility fractures.

With the aging of the population, there is a growing recognition that osteoporosis and bone fractures in men are an important public health problem. Secondary causes of osteoporosis play a significant role in the pathogenesis of the disease; hypogonadism, namely, is a well-known cause of secondary osteoporosis in men. Indeed recent data have demonstrated that men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy are at high risk for increased bone turnover and bone loss. Consequently, the interest in, and the need for effective measures to be used in the screening, diagnosis and follow-up of such pathology has markedly grown. Treatment of these men consists both of non-pharmacological (lifestyle factors, calcium and vitamin D supplementation) and pharmacological approaches. The majority of compelling evidence supports the use of bisphosphonates for preventing and treating androgen deprivation therapy induced bone loss. Nevertheless, the knowledge available remains limited and fragmentary, and further study is needed to define the optimal regimen, timing of initiation and duration of therapy as well as long-term efficacy and safety.

The purpose of this article is to review what is known about secondary causes of osteoporosis, in particular, epidemiology, physiopathology, prevention, diagnosis and treatment options of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for prostate cancer.

I. Introdução

II. Osteoporose no homem

A. Epidemiologia das fracturas ósseas no homem

B. Diagnóstico da osteoporose no homem

C. Fisiopatologia da osteoporose no homem

D. Avaliação da osteoporose no homem

III. Terapia de privação de androgénios no cancro da próstata

IV. Prevenção e tratamento da osteoporose induzida pela terapia de privação de androgénios

A. Modificações da dieta e estilo de vida

B. Tratamento farmacológico

B1. Agentes anti-reabsortivos

B1a. Estrogénios e moduladores selectivos dos receptores de estrogénios

B1b. Bifosfonatos

B1c. Calcitonina

B2. Agentes anabólicos

B2a. Hormona paratiróide (teriparatide)

B2b. Ranelato de Estrôncio

B2c. Fluoreto

B3. Bicalutamida

B4. Diuréticos tiazídicos

B5. Fitoestrogénios

V. Monitorização clínica da diminuição de densidade mineral óssea associada à terapia de privação de androgénios

VI. Estratégias futuras

VII. Conclusão

I. Introdução

A Osteoporose é um distúrbio osteometabólico, caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da microarquitetura óssea, o que conduz a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fracturas (1).

A perda de DMO, e o consequente aumento do risco de fracturas ósseas, foi, recentemente, considerada um efeito lateral significativo da Terapia de Privação de Androgénios (ADT), utilizada no tratamento do cancro da próstata.

O diagnóstico cada vez mais precoce do cancro da próstata, o início mais precoce da ADT e o seu uso durante maior período de tempo, bem como o aumento da sobrevida dos pacientes, resultaram num aumento do número de pacientes submetidos a essa terapêutica e a uma maior duração da sua utilização. Como tal, a diminuição da DMO associada à ADT constitui um problema de crescente prevalência e importância, tornando essencial considerar os riscos dessa terapêutica bem como estabelecer abordagens eficazes de prevenção e tratamento.

II. Osteoporose no homem

A. Epidemiologia das fracturas ósseas no homem

Apesar da osteoporose ser, frequentemente, considerada uma doença da população feminina, vários estudos têm demonstrado que as fracturas osteoporóticas resultam, também no homem, em substancial morbidade e mortalidade, assim como em elevados custos financeiros. (2). A

prevalência da osteoporose é de 7% no homem caucasiano, 5% no homem de raça negra e 3% no homem hispânico. É estimado que o homem perca DMO a uma taxa superior a 1% por ano com o aumento da idade e que 1 em cada 8 homens com mais de 50 anos sofra pelo menos uma fractura osteoporótica durante a sua vida. Com o envelhecimento da população, espera-se que as taxas de osteoporose no homem aumentem, aproximadamente, 50% nos próximos 15 anos e que as taxas de fracturas da anca aumentem para o dobro ou o triplo até 2040 (3,4).

Os locais mais comuns de fractura osteoporótica são a coluna, anca, antebraço distal e humero proximal. No entanto, podem ocorrer noutros locais, como a pelve, costelas, fémur distal e tibia (5,6).

B. Diagnóstico da osteoporose no homem

Historicamente, a osteoporose era diagnosticada, unicamente, após a ocorrência de fracturas de fragilidade. Em 1994, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu critérios de diagnóstico da osteoporose, a qual passou a ser definida como uma DMO menor ou igual a 2.5 desvios-padrão abaixo do normal para uma jovem adulta saudável, isto é, $T\text{-score} \leq -2.5$ (8,11) (Tabela 1). A absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) é considerada a técnica *gold standard* para a determinação da densidade mineral óssea. (4,8,9). Para o diagnóstico deve ser considerado o $T\text{-score}$ mais baixo das 3 localizações avaliadas: coluna lombar, colo do fémur ou anca total. A medição no rádio distal deve ser efectuada e valorizada

apenas se não for possível efectuar as medições centrais referidas. (10)

TABELA 1. Classificação da OMS baseada no $T\text{-score}$

Classificação	Crítérios de diagnóstico
Normal.....	$T \geq -1$
Osteopenia.....	$-1 < T < -2,5$
Osteoporose	$T \leq -2.5$
Osteoporose estabelecida....	$T \leq -2.5$ e (*)

(*) pelo menos uma fractura de fragilidade

No homem, tal como na mulher, a diminuição da DMO está associada a um aumento do risco de fracturas, pelo que a determinação da DMO deverá ser utilizada para o diagnóstico de osteoporose no homem e para prever o risco de fracturas (8).

Os homens com factores de risco para osteoporose devem ser avaliados por DEXA, segundo recomendação da *American College of Physicians* (2008) (*forte recomendação, qualidade moderada de evidência*) (2).

Apesar de não existir, de momento, nenhum critério de $T\text{-score}$ amplamente aceite para definir osteoporose no homem, é de referir que a Sociedade internacional de densitometria clínica (ISCD) recomenda o uso do $T\text{-score} \leq -2.5$ como valor diagnóstico também no homem. Esse valor deve ser utilizado para identificar os indivíduos de alto risco, que necessitam de terapêutica. Visto que, tal como na mulher, não há nenhum valor de $T\text{-score}$ que indique necessidade absoluta de tratamento, a

informação obtida, através da determinação da DMO, deve ser combinada com outros factores de risco, bem como com informações acerca da eficácia, inconveniências, efeitos laterais e custos do tratamento considerado (8,12).

C. Fisiopatologia da osteoporose no homem

Tanto no homem como na mulher a osteoporose surge por um desequilíbrio na remodelação óssea, isto é, ocorre redução da formação e/ou aumento da reabsorção óssea.

A massa óssea de um adulto reflecte o pico de massa óssea obtido durante a maturação esquelética. Durante esse processo, o homem obtém maior DMO do que a mulher, o que se deve ao maior tamanho dos seus ossos. De facto, é o tamanho e não a densidade volumétrica que distingue a massa óssea entre os dois géneros. Essa característica confere uma importante vantagem ao homem, pois o maior diâmetro dos seus ossos permite uma maior resistência ao stress (8,13).

Os androgénios são importantes neste processo, no entanto, observações recentes demonstraram que eles não são exclusivamente responsáveis pela aquisição do pico de massa óssea no homem, conferindo também um importante papel aos estrogénios (13).

A deficiência de estrogénios na menopausa está associada a uma rápida perda de massa óssea e constitui um dos mais importantes factores na patogénese da osteoporose na mulher. Visto que os níveis de androgénios declinam lentamente ao longo da vida, no homem não ocorre uma fase de rápida perda de massa óssea. No entanto, isso ocorre no hipogonadismo agudo (8,13). A

deficiência de testosterona está associada à deterioração da arquitectura trabecular do osso, o que conduz a uma redução da força mecânica e a um aumento do risco de fractura (15).

Estudos recentes sugeriram que, no homem, a perda de massa óssea ao longo do tempo poderá estar mais relacionada com o declínio dos níveis de estrogénios, do que dos níveis de androgénios (13). De facto, os androgénios parecem actuar, principalmente, no crescimento ósseo, enquanto que os estrogénios actuam, preferencialmente, na preservação do estado pós-puberal (16).

A grande maioria dos estrogénios circulantes no plasma encontra-se ligada a proteínas: cerca de dois terços estão ligados à albumina, um terço está ligado à globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG) e o restante é livre. Vários estudos sugeriram que na osteoporose masculina idiopática o aumento dos níveis plasmáticos de SHBG conduz a uma diminuição dos estrogénios livres (17).

A Hormona do Crescimento (HC) e o factor de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) desempenham um papel essencial no desenvolvimento ósseo. Os efeitos periféricos da HC são, maioritariamente, mediados pela produção hepática ou local de IGF-1. Os androgénios, por sua vez, estimulam a produção osteoblástica de IGF-1 e, conseqüentemente, a sua proliferação. Foi sugerido o envolvimento etiológico de baixos níveis plasmáticos de IGF-1 na osteoporose (14,17).

Vários outros factores foram identificados como contribuintes para a ocorrência do desequilíbrio entre a síntese e a reabsorção óssea, nomeadamente, deficiência de vitamina D, baixa ingestão ou aumento da excreção urinária de

cálcio, baixo Índice de Massa Corporal (IMC), estilos de vida inadequados, como tabagismo, alcoolismo e sedentarismo, e alterações genéticas (17) (Fig. 1).

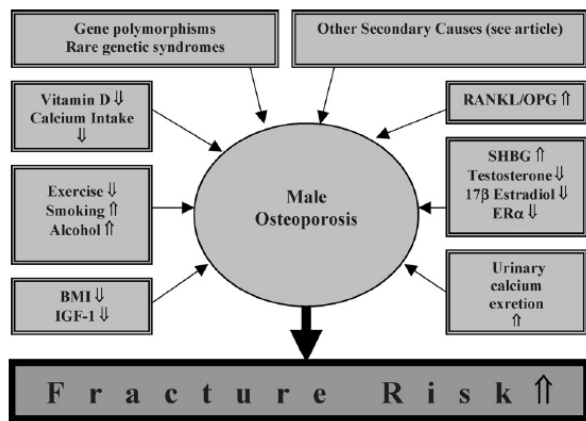


FIG. 1. Esquema hipotético da fisiopatologia da osteoporose no homem [Patsch J. *et al.*: JMHG 4:87-93(17)]

De facto, entre 30 a 60% das causas de osteoporose no homem são causas secundárias (Tabela 2). As mais comuns são o hipogonadismo, a corticoterapia e o abuso de álcool (8,13).

De todos os factores de risco para osteoporose no homem, a deficiência de androgénios é, provavelmente, o mais importante (21). Em homens, o hipogonadismo (tanto primário como secundário) é responsável por 15-20% dos casos de osteoporose na coluna. Em estudos caso-controlo de homens com fractura da anca, foi constatada alta prevalência de hipogonadismo (22).

TABELA 2. Causas secundárias de osteoporose no homem.

<p>Causas endócrinas</p> <p>Hipogonadismo</p> <ul style="list-style-type: none"> Insensibilidade aos androgénios Hiperprolactinemia Panhipopituitarismo Anorexia nervosa/bulimia Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter <p>Atraso de puberdade</p> <p>Deficiência de estrogénios</p> <p>Excesso de glicocorticóides (exógeno ou endógeno)</p> <p>Hipercortisolismo</p> <p>Hipertiroidismo</p> <p>Hiperparatiroidismo</p> <p>Deficiência de Vitamina D</p> <p>Deficiência de Hormona do Crescimento</p> <p>Diabetes Mellitus</p>
<p>Causas gastrointestinais</p> <p>Malabsorção</p> <p>Gastrectomia total ou parcial</p> <p>Doenças inflamatórias intestinais</p> <p>Obstrução crónica do trato biliar</p> <p>Cirrose</p>
<p>Causas hematológicas</p> <p>Mieloma múltiplo</p> <p>Linfoma</p> <p>Leucemia</p> <p>Anemia hemolítica crónica</p> <p>Mastocitose sistémica</p> <p>Carcinoma disseminado</p>
<p>Doenças do tecido conectivo</p> <p>Osteogénese imperfeita</p> <p>Síndrome de Ehlers-Danlos</p> <p>Síndrome de Marfan</p> <p>Homocistinúria</p>
<p>Fármacos</p> <p>Heparina</p> <p>Glicocorticóides</p> <p>Anticonvulsivos</p> <p>Análogos da GnRH</p> <p>Terapêutica supressiva com tiroxina</p>

Ciclosporina
Metotrexato
Quimioterapia
Outras
Alcool
Tabagismo
Hipercalcúria
Imobilização
Artrite reumatóide

D. Avaliação da osteoporose no homem

Em homens com manifestações clínicas de osteoporose (fracturas de fragilidade) ou baixa DMO ($T\text{-score} \leq -2.5$), deve ser efectuada uma avaliação de possíveis causas secundárias. Por vezes, a anamnese e o exame físico fornecem uma explicação para a baixa DMO.

A avaliação inicial deve incluir hemograma, testes de função hepática e renal, níveis de testosterona sérica, fosfatase alcalina, 25-hidroxivitamina D, creatinina e cálcio na urina de 24 horas. Os indivíduos que apresentem alterações patológicas nos exames laboratoriais iniciais ou que tenham achados suspeitos na anamnese e exame físico ou ainda que tenham perda de DMO inexplicada pela avaliação inicial, deverão ser submetidos a avaliação laboratorial adicional (18) (Tabela 3).

TABELA 3. Avaliação laboratorial em homens com osteoporose.

Testes laboratoriais iniciais
Hemograma
Cálcio, fósforo
25-hidroxivitamina D
Fosfatase alcalina
Testosterona
Excreção urinária de cálcio
Testes laboratoriais adicionais, se indicados
Cortisol livre na urina de 24 horas
FSH, LH
Prolactina
Magnésio
1,25-dihidroxivitamina D
PTH
TSH
Rastreio de doença celíaca
Electroforese das proteínas séricas/ electroforese das proteínas urinárias
Taxa de sedimentação eritrocitária
Factor reumatóide
Ferritina sérica
Ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro
Triptase e histamina séricas
Homocisteína
Biopsia de pele para diagnóstico de doenças do tecido conjuntivo
Teste genético para diagnóstico de osteogénese imperfeita (COL1A)
Marcadores séricos e urinários de <i>turnover</i> ósseo

III. Terapia de privação de androgénios no cancro da próstata

A terapia de privação de androgénios (ADT), por orquidectomia bilateral ou por administração crónica de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) é a base do tratamento para o cancro da próstata metastático. Para além

disso, os agonistas da GnRH constituem, actualmente, parte do tratamento de muitos casos de cancro da próstata não metastático (20,23). Os agonistas da GnRH são usados como terapia neoadjuvante/adjuvante em homens tratados com radioterapia para doença em estadios iniciais (estadios clínicos T1-T4), como adjuvantes em doença com gânglios linfáticos positivos e como terapia de ultimo recurso em homens com aumento do antigénio específico da próstata como única indicação de recorrência após cirurgia ou radioterapia para cancros da próstata em estadios iniciais (20).

A ADT apresenta vários efeitos laterais, nomeadamente, osteoporose, alterações da composição corporal, alterações metabólicas, disfunção sexual, alterações cognitivas e do humor, *flushing* vasomotor, fadiga e anemia, tornando-se, por isso, importante a monitorização e prevenção desses efeitos (20,24,25).

A. ADT e osteoporose

Os estrogénios e os androgénios ajudam a manter o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea. Os estrogénios regulam a remodelação óssea através de efeitos directos nos osteoblastos e nos osteoclastos; previnem a reabsorção através da inibição dos osteoclastos e são necessários para manter a actividade dos osteoblastos. Os androgénios, como a testosterona, também exercem efeitos directos em ambos os tipos de célula; causam diminuição da reabsorção óssea através da aromatização da testosterona em estradiol. A ADT interfere com

este estado de equilíbrio, levando a um aumento da reabsorção mas não da síntese óssea (24,25)

A ADT diminui a concentração de testosterona em mais de 95% e de estrogénios em aproximadamente 80% e leva a uma perda de DMO cerca de 10 vezes mais rápida e mais severa do que em homens e mulheres da mesma idade (25,26).

Vários estudos em homens submetidos a ADT por cancro da próstata metastático e não metastático demonstraram uma substancial perda de massa óssea em múltiplos locais (Tabela 3).

TABELA 3. Alterações na DMO durante o primeiro ano de ADT para cancro da próstata.

Referências	Tratamento	% Alteração na DMO após 1 ano (local)
Eriksson <i>et al.</i> (27)	Orquidectomia	-9,6 (anca), -4,5 (rádio)
Maillefert <i>et al.</i> (28)	Agonistas da GnRH	- 4,6 (coluna lombar), -3,9 (anca)
Daniell <i>et al.</i> (29)	Orquidectomia ou agonistas da GnRH	-2,4 - -3,7 (anca)
Smith <i>et al.</i> (30)	Agonistas da GnRH	-3,3 (coluna lombar), -1,8 (anca)
Berruti <i>et al.</i> (31)	Agonistas da GnRH	-2,3 (coluna lombar), -0,6 (anca)
Smith <i>et al.</i> (32)	Orquidectomia ou agonistas da GnRH	-2,1 (coluna lombar), -2,8 (anca)
Higano <i>et al.</i> (33)	Agonista da LHRH + antiandrogénios	-4,7 (coluna lombar), -2,7 (anca)

Mittan <i>et al</i> (34)	Agonistas da GnRH	5,3 (rádio), -3,3 (anca)
Greenspan <i>et al.</i> (35)	Agonista da LHRH, antiandrogénios	-4,0 (coluna lombar), -2,5
Israeli <i>et al</i> (36)	Agonista da LHRH +- antiandrogénios	-2,0 (coluna lombar), -2,1 (anca)
Ryan <i>et al.</i> (37)	Agonista da LHRH	-2,1 (coluna lombar), -2,4 (anca), -2,4 (colo femoral)

Estudos prospectivos demonstraram, consistentemente, que a ADT aumenta o risco de fracturas ósseas (Tabela 4). No entanto, estes estudos têm como limitações o facto de serem retrospectivos, terem um tempo de *follow-up* curto e falta de métodos standardizados para o diagnóstico e registo das fracturas. Assim, são necessários estudos prospectivos para melhor caracterizar a incidência de fracturas por ADT (23).

A duração da ADT, a raça branca e o baixo IMC estão associados a uma maior taxa de fracturas (20). Para além disso, as alterações na composição corporal induzidas pela ADT, como a diminuição da massa corporal magra e do tamanho da massa muscular, contribuem para o aumento do risco de quedas em homens idosos (20).

TABELA 4. Estudos retrospectivos de fracturas ósseas em homens com cancro da próstata.

Referências	Tratamento	Observações
Daniell <i>et al.</i> (38)	Orquidectomia	14% apresentaram fracturas comparados com 1% dos homens não submetidos a esse tratamento
Townsend <i>et al</i> (39).	Agonistas da GnRH	9% sofreram fractura(s)
Hatano <i>et al.</i> (40)	Agonistas da GnRH	6% sofreram fractura(s)
Oefelein <i>et al.</i> (41)	Orquidectomia ou agonistas da GnRH	20% com fractura(s) após 10 anos; O risco de fractura aumentou com a duração do tratamento
Melton <i>et al</i> (42)	Orquidectomia	Incidência cumulativa de fracturas de 40% vs 19% esperadas após 15 anos

IV. Prevenção e tratamento da osteoporose induzida pela terapia de privação de androgénios

A. Modificações da dieta e estilo de vida

Os suplementos de cálcio e vitamina D são considerados componentes essenciais na estratégia de prevenção e tratamento da osteoporose durante ADT. Apesar do regime mais efectivo em indivíduos em risco ou com osteoporose induzida por ADT ainda não estar

estabelecido, é recomendada ingestão de cálcio entre 1.200 a 1.500 mg e de Vitamina D entre 400 a 600 IU por dia (23,24).

A cessação tabágica e a realização de exercício físico regular provaram ser benéficos no ganho de massa óssea (43).

B. Tratamento farmacológico

B1. Agentes anti-reabsortivos

A base do tratamento da osteoporose consiste em promover a anti-reabsorção. Fármacos como os estrogénios, os bifosfonatos e a calcitonina, inibem a perda óssea mediada pelos osteoclastos. Essa acção conduz a um aumento da DMO e a uma diminuição do risco de fracturas (44).

B1a. Estrogénios e moduladores selectivos dos receptores de estrogénios

Visto que os estrogénios são os esteróides dominantes na regulação do processo de remodelação óssea e que a diminuição dos seus níveis aumenta a reabsorção óssea, a administração de estrogénios em pacientes submetidos a ADT, foi proposta como meio de minimizar ou prevenir a perda de massa óssea induzida por essa terapêutica (24). Tal como demonstrado por Taxel *et al.* (45), baixas doses de estrogénios diminuem a reabsorção óssea em pacientes submetidos a ADT.

Os moduladores selectivos dos receptores de estrogénios (SERMs), como o Raloxifeno e o Toremifeno, exercem efeitos anti-reabsorção óssea através da ligação aos receptores de

estrogénios nos osteoblastos e osteoclastos (24). São, actualmente, utilizados na prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa (23). Vários estudos sugeriram que os SERMs poderão vir, também, a ser usados na prevenção ou tratamento da perda de DMO induzida pela ADT (25). Comparativamente à terapêutica com estrogénios, poderão causar menor sensibilidade e aumento mamários e menor risco cardiovascular nos homens com hipogonadismo por ADT (23). No entanto, mais estudos prospectivos são necessários para confirmar esses efeitos e avaliar a acção dos SERMs nos restantes efeitos laterais associados à ADT (24).

B1b. Bifosfonatos

Os bifosfonatos ocupam, actualmente, uma posição proeminente entre as opções terapêuticas disponíveis para prevenção e tratamento de várias formas de osteoporose (46). Os bifosfonatos previnem a reabsorção óssea inibindo a diferenciação dos precursores osteoclasticos, diminuindo a sobrevivência dos osteoclastos e a sua adesão ao osso e diminuindo, indirectamente, a actividade osteoclastica através dos efeitos nos osteoblastos (47). Encontram-se disponíveis nas formulações intravenosa e oral, apresentando esta última menor biodisponibilidade (menos que 1% da dose ingerida) (43). Diversos estudos clínicos com bifosfonatos, demonstraram que estas substâncias podem prevenir a perda de DMO e o risco de fracturas em homens submetidos a ADT (24).

Diamond *et al.* (48) avaliou 12 pacientes tratados com agonistas da GnRH e antagonistas

dos androgénios, tendo demonstrado que, nesses pacientes, o etidronato tornou mais lenta a diminuição da DMO. Greenspan *et al.* (49) estudou o efeito do alendronato oral em toma única semanal na DMO e nos marcadores de *turnover* ósseo em pacientes com cancro da próstata não metastático submetidos a ADT, observando uma diminuição desses marcadores e um aumento da DMO.

O alendronato é o único bifosfonato aprovado pela *United States Food and Drug Administration* para o tratamento da osteoporose primária no homem, enquanto que o risedronato foi aprovado para tratamento da osteoporose induzida por glicocorticóides no homem (25,43).

Os bifosfonatos intravenosos, como o pamidronato e o ácido zoledrónico, foram, igualmente, avaliados para a prevenção da perda de DMO nestas circunstâncias (Tabela 5), tendo sido considerados mais potentes do que as formas orais (25).

Os bifosfonatos orais e intravenosos estão associados a diferentes toxicidades, as quais influenciam a escolha do tratamento. Os efeitos laterais mais comuns são artralguas em 34% dos casos e dor abdominal ou náuseas ligeiras em 5%, que não podem ser melhoradas com a ingestão de alimentos, devido à sua pobre absorção intestinal (24,25,43). Os bifosfonatos intravenosos, geralmente, são bem tolerados, no entanto, foram associados a sintomas gripais ligeiros em cerca de 20% dos casos. Tal acontece, após a primeira dose e, geralmente, é auto-limitado (25,50). Hipocalcemia foi, também, observada, requerendo monitorização regular dos níveis sérios de cálcio, fosfato e magnésio. Toxicidade renal aguda pode ocorrer

após administração intravenosa rápida de bifosfonatos. O nível sérico de creatinina deve ser monitorizado. O uso do ácido zoledrónico e do pamidronato não está indicado em pacientes com disfunção renal grave (*clearance* da creatinina menor do que 30 ml por minuto). A osteonecrose da mandíbula é uma toxicidade rara (0,6-10%) observada em pacientes sob terapia de longa duração com bifosfonatos (25,51).

TABELA 5. Estudos randomizados, controlados, do uso de bifosfonatos em homens com cancro da próstata não metastático.

	Smith <i>et al.</i> (30)	Smith <i>et al.</i> (32)
Fármacos estudados	Pamidronato vs sem pamidronato	Ácido zoledrónico vc placebo
% Alteração na DMO após 1 ano (tratamento/control):*		
Coluna lombar	0,4/-3.3	5.3/-2.1
Anca	0,2/-1.8	1.1/-2.8
Efeito do tratamento (IC 95%)		
Coluna lombar	3,8	7,3
Anca	2,0	3,9

* p<0,001

B1c. Calcitonina

A calcitonina é um peptídeo secretado pelas células C da tiróide em resposta à hipercalcemia e actua através da diminuição da reabsorção tubular de cálcio e da inibição da actividade osteoclástica. Apesar dos poucos estudos ainda

desenvolvidos para avaliar o papel da calcitonina no tratamento da osteoporose e da falta de consistência dos dados obtidos, foi sugerida uma diminuição significativa na ocorrência de fracturas vertebrais e não-vertebrais após a sua administração (43). Nomeadamente, Toth *et al* (52) constatou uma diminuição do risco de fracturas osteoporóticas em homens tratados com calcitonina intra-nasal.

B2. Agentes anabólicos

O mecanismo de acção dos agentes anabólicos difere do dos anti-reabsortivos pelo facto de estimular directamente a formação óssea. Inerente a esse conceito está o seu potencial em aumentar a massa óssea em muito maior extensão do que os anti-reabsortivos, causando maior redução do risco de fractura. Entre esses agentes estão a hormona paratiróide (PTH), o ranelato de estrôncio e o fluoreto. (44).

B2a. Hormona paratiróide (teriparatide)

A PTH é um polipeptídeo secretado pelas células principais da paratiróide em resposta à hipocalcemia (43).

Os seus efeitos no metabolismo ósseo são complexos. Apesar de não elucidadas por completo, admite-se, com base em dados clínicos e experimentais, que as acções mediadas pela PTH no osso permitem o acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos, aumentando o *turnover* ósseo. Uma vez que estimula tanto a formação quanto a reabsorção óssea, pode ocorrer o predomínio de um ou outro processo, dependendo da concentração e

do tempo de exposição à PTH. Doses intermitentes associam-se a um predomínio da formação, enquanto que exposição prolongada e concentrações elevadas, como por exemplo no hiperparatiroidismo ou com a administração crónica, induzem a uma perda óssea por predomínio da reabsorção (43,53).

A PTH foi investigada em numerosos estudos como terapêutica da osteoporose no homem, mas foram obtidas poucas conclusões definitivas acerca da sua eficácia.

B2b. Ranelato de Estrôncio

O ranelato de estrôncio apresenta uma dupla acção. Por um lado, diminui a reabsorção óssea através da inibição da osteoclastogénese e da redução da actividade dos osteoclastos maduros, por outro lado, estimula a proliferação dos pré-osteoblastos e a sua maturação em osteoblastos maduros (54). A sua utilização em mulheres com osteoporose resulta num aumento da DMO e na diminuição do risco de fracturas. Estes efeitos não devem ser dependentes do género. No entanto, os resultados dos estudos acerca da sua eficácia na osteoporose em homens, ainda não se encontram disponíveis (4).

B2c. Fluoreto

O fluoreto de sódio foi o primeiro agente anabólico a ser investigado na osteoporose pós-menopausa. Ele exerce as suas acções no osso através da estimulação directa dos osteoblastos, com pouco efeito nos osteoclastos. No entanto, a sua utilidade na terapêutica da osteoporose continua controversa. Apesar de causar aumento

da DMO, a sua eficácia na redução da ocorrência de fracturas ósseas mantém-se incerta, sendo de referir que não foi associado a diminuição da incidência de fracturas vertebrais. Assim, mais estudos são necessários para estabelecer a sua eficácia bem como o modo de administração e dosagem mais indicados, nomeadamente no tratamento da osteoporose no homem (44).

B3. Bicalutamida

A bicalutamida é um antiandrogénio não esteróide que inibe, competitivamente, a acção dos androgénios, através da ligação aos seus receptores nos tecidos alvo (55). A monoterapia com este agente resulta em sobrevida semelhante à proporcionada pela ADT em homens com cancro da próstata não metastático e, visto que aumenta as concentrações séricas de testosterona e estradiol, poderá evitar os efeitos adversos esqueléticos associados ao tratamento com agonistas da GnRH, nomeadamente a perda de DMO (23,56).

B4. Diuréticos tiazídicos

A administração de diuréticos tiazídicos poderá ter efeitos benéficos na diminuição da DMO e no risco de fracturas. O mecanismo através do qual tal acontece não está bem esclarecido, no entanto, foi sugerido que advém do seu efeito hipocalciúrico. Assim, apesar de não ser considerado um tratamento de primeira linha, constitui, provavelmente, o diurético de escolha em pacientes osteoporóticos (4).

B5. Fitoestrogénios

Os fitoestrogénios são compostos derivados de plantas e são estruturalmente e/ou funcionalmente relacionados com estrogénios ovários ou placentários e com os seus metabolitos activos (59). A mais comum das 3 classes de fitoestrogénios é a das isoflavonas, as quais são mais frequentemente encontradas nas proteínas de soja, frutos, vegetais e carne. Por terem estrutura similar à do estradiol, ligam-se aos receptores de estrogénios, fazendo-o, no entanto, com menor afinidade. Foram demonstrados efeitos inibitórios nos osteoclastos e efeitos estimulatórios nos osteoblastos. Atkinson *et al.* (60) observou que, em mulheres na pós-menopausa, o tratamento com isoflavonas durante 12 meses atenuava significativamente a perda de DMO na coluna lombar, apesar da perda de DMO na anca não ser significativamente prevenida.

É de salientar que muitos pacientes desenvolvem uma diminuição da contagem de linfócitos no decorrer da utilização destas substâncias (59).

Vários estudos caso-controlo demonstraram efeitos protectores, estatisticamente significativos, dos fitoestrogénios no cancro da próstata, no entanto, ainda não existem estudos acerca da sua utilização na manutenção da DMO em pacientes submetidos a ADT (43).

V. Monitorização clínica da diminuição da densidade mineral óssea associada à terapia de privação de androgénios

As medidas de prevenção e o diagnóstico precoce da perda de DMO são essenciais na abordagem do doente submetido a ADT. Apesar de não existir consenso acerca do uso e da frequência da avaliação da DMO, uma recente revisão da literatura propôs recomendações para *screening* (Fig.2).

Visto que a maior parte da perda de DMO ocorre, geralmente, durante o primeiro ano de ADT e aumenta com a sua duração, é prudente que todos os pacientes que iniciem essa terapêutica sejam submetidos a avaliação da DMO de base (24). Esta deverá ser repetida a cada 6-12 meses em pacientes com osteopenia ou osteoporose prévias ao tratamento e a cada 1-2 anos em pacientes com DMO normal (24,56). Apesar de as recomendações publicadas sugerirem que apenas os indivíduos com *T-score* menor ou igual a - 2,5 devem receber tratamento profilático com bifosfonatos, os resultados de estudos recentes sugerem que também será benéfico em pacientes com *T-score* maior que -2.5 e alto risco de perda de DMO e/ou fracturas de fragilidade (24).

As opções de tratamento actuais consistem em 70 mg de alendronato oral uma vez por semana e 4 mg de ácido zoledrónico intravenoso uma vez ou a cada 3 meses durante mais de um ano. Apesar de a maior parte dos dados disponíveis serem sobre o efeito dos bifosfonatos, os SERMs provaram ser eficazes no aumento da DMO, podendo vir a constituir uma opção razoável para esse efeito (24). No entanto, mais

estudos são necessários para a obtenção de recomendações acerca do regime e do agente mais efectivo de tratamento.

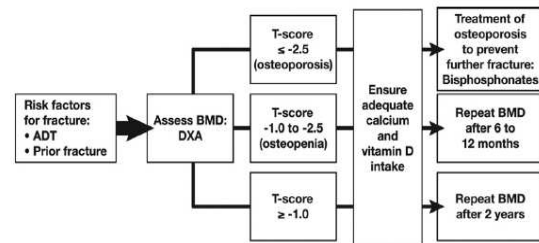


Fig. 2. Algoritmo clínico para monitorização e tratamento da perda de DMO associada à ADT [Atkinson C. *et al.*: Am J Clin Nutr 79:326 (58)]

VI. Estratégias futuras

Para além da terapêutica com bifosfonatos, novas abordagens estão a ser avaliadas para prevenção e tratamento da osteoporose associada à ADT.

A sinalização através do RANKL, o qual desempenha um importante papel na diferenciação e activação dos osteoclastos, está envolvida na perda de massa óssea em diversas doenças. A inibição da ligação do RANKL ao receptor RANK inibe a actividade osteoclástica e diminui o *turnover* ósseo. Como tal, um anticorpo monoclonal humano que se ligue ao RANKL, como a AMG 162 ou a osteoprotegerina, pode retardar a perda óssea (25). Bekker *et al.*, constatou que a injeção subcutânea de AMG 162 em mulheres na pós-menopausa resultou numa rápida e sustentada diminuição do *turnover* ósseo (58). Assim, a AMG 162, poderá ter potencial para tratar ou prevenir a perda de DMO associada à ADT.

VII. Conclusão

Verificou-se nos últimos anos um crescente interesse acerca da osteoporose e fracturas ósseas no homem, passando a ser consideradas um significativo problema de saúde pública. As causas secundárias de osteoporose, nomeadamente o hipogonadismo, desempenham um papel significativo na sua patogénese.

A diminuição da densidade mineral óssea constitui um importante efeito adverso da terapia de privação de androgénios no cancro da próstata. Como tal, é essencial o rastreio e a adopção de medidas de prevenção precoces que evitem ou atrasem o início da perda de DMO induzida pela ADT, nomeadamente, a implementação de mudanças nos estilos de vida. No que diz respeito à terapêutica farmacológica, vários estudos demonstraram o benefício da administração de bifosfonatos. No entanto, mais estudos são necessários para otimizar o seu uso, bem como para estabelecer com precisão a eficácia e segurança de outros agentes farmacológicos na prevenção e tratamento da osteoporose induzida por ADT.

Referências

1. **WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis** 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Technical Report Series 843
2. **Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forcica MA, Owens DK** 2008 Screening for Osteoporosis in Men: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 148:680-684
3. **Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL** 1997 Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 12:1761-1768
4. **Khosla S, Shreyasee A, Orwoll E** 2008 Osteoporosis in Men. *Endocrine Reviews* 29:441-464
5. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A** 2000 Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporosis Int* 29:669-674
6. **Kanis JA, Johnell O** 2005 Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis Int* 16:220-238
7. **Conde FA, Aronson WJ** 2003 Risk factors for male osteoporosis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 21:280-283
8. **Binkley N** 2006 Osteoporosis in Men. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50/4:764-774
9. **Meirelles ES** 1999 Diagnóstico por Imagem na Osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metab* 43:423-427
10. **Tavares V, Canhão H, Gomes JAM, Simões E, Romeu JC, Coelho P, Santos RA, Malcata A, Araújo D, Vaz C, Branco J** 2007 Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reum Port* 32:49-59
11. **Frazão P, Naveira M** 2006 Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. *Rev Bras Epidemiol* 9(2):206-214
12. **Boonen S** 2007 The diagnosis and treatment of male osteoporosis: Defining, assessing, and preventing skeletal fragility in men. *European Journal of Internal Medicine* 18:6-17
13. **Bilezikian JP, Kurland ES, Rosen CJ** 1999 Male Skeletal Health and Osteoporosis. 10: 244-250
14. **Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S** 1997 Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 18:215-216
15. **Benito M, Vasilic B, Wehrli FW, Bunker B, Wald M, Gomberg B** 2005 Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Miner Res* 20:1785-1791
16. **Matsumoto C, Inada M, Toda K, Miyaura C** 2006 Estrogen and androgen play distinct roles in bone turnover in male mice before and after reaching sexual maturity. *Bone* 38:220-226
17. **Patsch J, Muschitz C, Resch H, Pietschmann P** 2007 Of mice and men: pathophysiology of male Osteoporosis. *JMHG* 4:87-93
18. **Finkelstein JS** 2008 Diagnosis and evaluation of osteoporosis in men. *UpToDate*
19. **Stein E, Shane E** 2003 Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 32:115-134
20. **Smith MR** 2004 Osteoporosis and obesity in men receiving hormone therapy for prostate cancer. *The journal of urology* 172:S52-S57
21. **Ross RW, Small EJ** 2002 Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The journal of urology* 167:1952-1956

22. **Vanderschueren D, Boonen S, Bouillon R** 2000 Osteoporosis and osteoporotic fractures in men: a clinical perspective. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 14:299-315
23. **Smith MR** 2003 Management of treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Cancer treatment reviews* 29:211-218
24. **Israeli RS, Ryan CW, Jung LL** 2008 Managing Bone Loss in Men With Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy. *The journal of urology* 179:414-423
25. **Eastham JA** 2007 Bone Health in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *The journal of urology* 177:17-24
26. **The Leuprolide Study Group** 1984 Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 311: 1281-1286
27. **Eriksson S, Eriksson A, Stege R, Carlstrom K** 1995 Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with oestrogens. *Calcif Tissue Int* 57:97-99
28. **Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C** 1999 Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 161:1219-1222
29. **Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Z N, Stratte PT** 2000 Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 163:181-186
30. **Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA** 2001 Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345:948
31. **Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R** 2002 Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 167:2361
32. **Smith M, R, Eastham J, Gleason D, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N** 2002 Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 169:2008
33. **Higano CS, Stephens C, Nelson P, Fearne V, Davies C, Russell K** 1999 Prospective serial measurements of bone mineral density (BMD) in prostate cancer patients without bone metastases treated with intermittent androgen suppression (IAS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:314a
34. **Mittan D, Lee S, Miller E, Perez R, Basler JW, Bruder JM** 2002 Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3656
35. **Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM** 2005 Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6410
36. **Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW** 2007 The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen-deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 5:271
37. **Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV** 2006 Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in prostate cancer patients. *J Urol* 176:972
38. **Daniell HW** 1997 Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 157:439

39. **Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD** 1997 Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer* 79:545
40. **Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K** 2000 Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 86:449
41. **Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman H** 2001 Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 166:1724
42. **Melton L, Alothman K, Khosla S, Achenbach S, Oberg A, Zincke H** 2003 Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 169:1747
43. **Bae DC, Stein BS** 2004 The diagnosis and treatment osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. *The journal of urology* 172:2137-2144
44. **Rubin MR, Bilezikian JP** 2003 The anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 32:285-307
45. **Taxel P, Fall PM, Albertsen PC** 2002 The effect of micronized oestradiol on bone turnover and calcitropic hormones in older men receiving hormonal suppression therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4907-4913
46. **McClung MR** 2003 Biphosphonates. *Endocrinol Metab Clin N Am* 32:253-271
47. **Smith MR** 2003 Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging* 20:175
48. **Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W** 1998 The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 83:1561
49. **Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM** 2007 Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Ann Intern Med* 146:416
50. **Conte P, Guarneri V** 2004 Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 9:28
51. **Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM** 2006 Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2:7
52. **Toth E, Csupor E, Meszaros S, Ferencz V, Nemeth L, McCloskey EV, Horvath C** 2006 The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures- an open label study. *Bone* 36:47-51
53. **Gracitelli MEC, Vidoris AAC, Luba R** 2002 Parathyroid Hormone and Osteoporosis: Solving the Puzzle. Physiologic Rationale for the Therapeutic Use of PTH in Osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 46:215-220
54. **Hough S** 2006 Strontium ranelate in the treatment of osteoporosis. *JEMDSA* 11:7-8
55. **Furr B, Tucker H** 1996 The preclinical development of bicalutamide: pharmacodynamics and mechanism of action. *Urology* 47:13-25
56. **Verhelst J, Denis L, Van Vliet P** 1994 Endocrine profiles during administration of the new non-steroidal anti-androgen Casodex in prostate cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:525-530

57. **Fitzpatrick LA** 2003 Phytoestrogens- mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin N Am* 32 233-252~
58. **Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA** 2004 The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Am J Clin Nutr* 79:326
59. **Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR** 2004 Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen- deprivation therapy; recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 100:892
60. **Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT** 2004 A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 19:1059