



Importância e impacto do Fixare® no manejo da osteoporose pós-menopáusica

Ben-Hur Albergaria

INTRODUÇÃO

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com consequentes aumentos da fragilidade óssea e da suscetibilidade à fratura, com uma prevalência crescente em todo o mundo¹. As fraturas por fragilidade são as consequências mais temidas da osteoporose, impondo riscos de perda de independência, dor crônica, necessidade de reabilitação e excesso de mortalidade, principalmente em relação às fraturas de quadril². Além disso, as fraturas por fragilidade apresentam efeitos sociais, econômicos e individuais significativos devido a hospitalizações prolongadas, à necessidade de cirurgia, a tratamentos médicos e a limitações nas atividades da vida diária relacionadas à sua ocorrência³.

A nutrição, um dos determinantes modificáveis mais importantes da massa óssea, influencia o crescimento e o desenvolvimento do esqueleto desde as fases mais precoces da vida humana, sendo um dos aspectos fundamentais na promoção da saúde esquelética ao longo de toda a vida⁴. O crescimento ósseo segue uma trajetória consistente durante a infância e a adolescência, quando a remodelação óssea e a demanda de nutrientes aumentam acentuadamente. Dependendo do local do esqueleto, o pico de massa óssea ocorre no final da segunda ou no início da terceira década de vida. Apoiadas por uma nutrição adequada, a massa óssea e a remodelação óssea permanecem relativamente estáveis na idade adulta, mas, a partir da menopausa, a deficiência de estrogênio leva a um desequilíbrio no turnover ósseo, com a taxa de reabsorção óssea excedendo à de formação, levando à deterioração

Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vice-presidente da Comissão Nacional de Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Pesquisador clínico do Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose (CEDOES).

Recebido: 19 de novembro 2019

Aceito: 11 de dezembro 2019

Correspondência

Ben-Hur Albergaria
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Albergaria BH. Importância e impacto do Fixare® no manejo da osteoporose pós-menopáusica. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S20-S25.

<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3778>



microarquitetural e à perda de ossos cortical e trabecular. Um aporte ideal de nutrientes pode atenuar o declínio da massa óssea relacionada à idade e ser um componente importante da estratégia para redução do alto risco de fraturas nessa fase da vida⁵.

Apesar da reconhecida importância da nutrição na promoção da saúde esquelética, existe sólida evidência da inadequação da ingesta dietética de nutrientes como o cálcio, o magnésio e as vitaminas D e K na nossa população⁶. Portanto, o objetivo deste artigo é rever os conceitos fundamentais da suplementação desses nutrientes, a fim de minimizar ou neutralizar os efeitos negativos da inadequação nutricional na saúde esquelética.

Suplementação de cálcio

O cálcio desempenha um papel fundamental na fisiologia humana, exercendo função central na mediação de uma ampla gama de atividades, incluindo contração muscular e vias metabólicas. Além disso, é um constituinte básico dos cristais de hidroxiapatita, o componente mineral que fornece rigidez ao esqueleto. Assim, o aporte insuficiente de cálcio é um fator etiopatogênico da osteoporose e das fraturas por fragilidade dela decorrentes⁷.

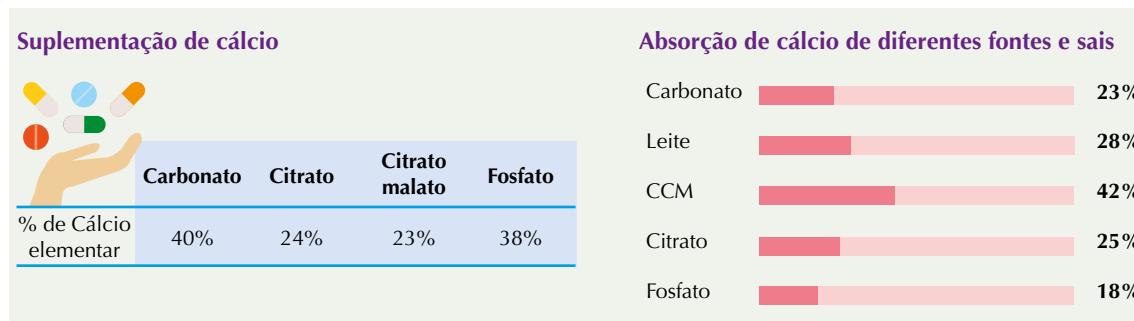
As necessidades nutricionais diárias de cálcio sofrem variações individuais e com a idade dos pacientes. Com o envelhecimento, a ingesta e a absorção de cálcio diminuem progressivamente. Dessa forma, uma maneira de diminuir a velocidade da perda óssea é estimular o consumo diário de 1.000 a 1.200 mg de cálcio, especialmente em mulheres climatéricas ou idosas. Deve-se, portanto, prescrever a suplementação de cálcio quando não se obtêm as quantidades adequadas com a dieta.

Diferentes sais de cálcio são utilizados na suplementação, incluindo o carbonato, o fosfato, o

citrato, o citrato malato, o gluconato e o lactato; a escolha do tipo de cálcio a ser suplementado deve considerar a melhor biodisponibilidade e os baixos índices de efeitos colaterais, garantindo a eficácia, a segurança e a adesão ao tratamento⁹.

O carbonato de cálcio é uma das formas mais comuns de suplementação de cálcio por fornecer maiores quantidades de cálcio elementar (por base de peso seco) e pelo baixo custo, mas apresenta absorção baixa e por isso só deve ser administrado durante as refeições, porque o ácido gástrico é necessário para a absorção ideal; além disso, é mal tolerado por muitos pacientes, que se queixam de constipação, cólicas abdominais e distensão abdominal, o que frequentemente leva a uma baixa aderência a esse tipo de suplemento¹⁰.

O cálcio citrato malato (CCM) é formado pela combinação entre cálcio, ácido cítrico e ácido málico, sendo produto de uma tecnologia farmacológica que transforma o cálcio elementar em produto orgânico, altamente biodisponível (quase duas vezes mais biodisponível que o carbonato de cálcio)¹¹. Logo, o CCM apresenta alta absorção e melhor utilização pelo organismo. Além de aumentar a biodisponibilidade do cálcio, essa conformação química minimiza os efeitos indesejados no trato gastrointestinal comuns na ingesta de cálcio inorgânico, tais como vômito, irritação gástrica, obstipação, diarreia e refluxo. O CCM não interage com outros nutrientes e medicamentos, não diminui a absorção de minerais como o zinco, o magnésio e o ferro, e não provoca aumento do risco da formação de cálculo renal¹². Estudos realizados com a suplementação de CCM comparada ao carbonato de cálcio demonstraram melhor absorção¹¹, diminuição da perda de massa óssea em mulheres menopausadas¹³ e redução do risco de ocorrência de fraturas em indivíduos suplementados por 36 meses¹⁴.

Quadro 1. (adaptada) - Comparativo dos diferentes sais de cálcio^{35,36}

O fosfato de cálcio, apesar de ter um percentual de cálcio elementar de 38%, apresenta, assim como o carbonato de cálcio, uma baixa biodisponibilidade e a obrigatoriedade de administração junto às refeições¹⁰. Já o lactato de cálcio e o gluconato de cálcio são formas menos concentradas de cálcio. O lactato de cálcio contém 13% de cálcio elementar, enquanto o gluconato de cálcio possui apenas 9% e, portanto, essas formas não são consideradas úteis para a suplementação na prática clínica¹⁰.

Suplementação de vitamina D

A vitamina D está presente apenas em pequenas quantidades nos alimentos e é produzida principalmente na pele após a exposição à radiação ultravioleta B¹⁵. Consequentemente, a hipovitaminose D é comum quando a ingestão alimentar é baixa ou mal absorvida e a exposição ao sol é limitada, sendo então bastante comum a necessidade de suplementação desse nutriente. A vitamina D desempenha um papel importante no transporte gastrointestinal ativo de cálcio e pode melhorar a função muscular e o equilíbrio, reduzindo assim o risco de quedas¹⁶. Além disso, a vitamina D também pode melhorar a resposta da densidade mineral óssea (DMO) aos bisfosfonatos¹⁷. Revisões sistemáticas também demonstraram que a suplementação de vitamina D está associada com as reduções dos riscos de fraturas de quadril e de fraturas não vertebrais^{18,19}.

Com relação às necessidades nutricionais diárias de vitamina D, a última publicação do *Institute of Medicine* (IOM)⁸ estabeleceu a meta de 600 UI/dia para todos os indivíduos com idades entre 1 e 70 anos, aumentando para 800 UI/dia para aqueles com 71 anos ou mais. O IOM também definiu os níveis máximos toleráveis de ingestão (UL) de 2.000 mg/dia para o cálcio e de 4.000 UI/dia para a vitamina D. Essas necessidades diárias de vitamina D raramente são alcançadas a partir da dieta e da exposição solar, sendo de grande importância a suplementação desse nutriente⁶.

A concentração sérica de 25(OH)D é o melhor indicador de status da vitamina D e, baseado em dados da literatura, o posicionamento mais atual em relação aos valores ideais da 25(OH)D para a população deve ser estratificado de acordo com a idade e as características clínicas individuais²⁰:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalácia, osteoporose, indivíduos com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose (doenças e medicações), hiperparatiroidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má-absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas);



- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

Suplementação de magnésio

O magnésio (Mg), um cátion intracelular e cofator de múltiplos sistemas enzimáticos, é necessário para a homeostase do cálcio e do potássio. A hipomagnesemia pode prejudicar a função dos osteoblastos, diminuir as produções ou as ações do PTH e da 1,25-di-hidroxivitamina D, além de aumentar a ativação dos osteoclastos²¹. Estudos epidemiológicos também demonstraram correlação entre indivíduos com dieta pobre em Mg e aumento da perda da massa óssea; logo, sua deficiência constitui provável fator de risco para osteoporose²².

Efeitos da suplementação de magnésio na DMO são variáveis. Um grande estudo clínico (*Women's Health Initiative-WHI*), utilizando a análise por questionário de alimentos, encontrou a DMO do quadril e do corpo inteiro significativamente relacionada ao consumo de magnésio, embora o risco de fratura não tenha mudado, exceto em mulheres nos quintis mais altos de ingestão de magnésio²³.

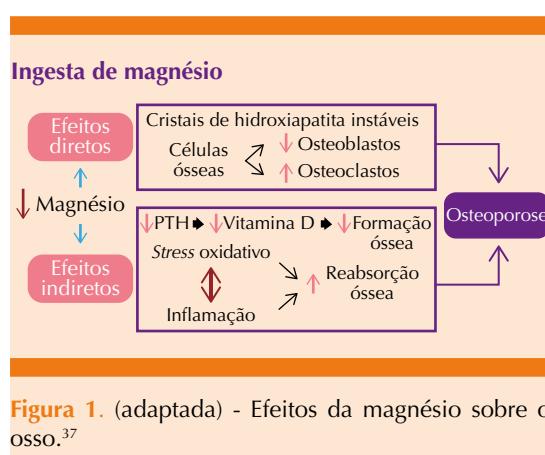
Embora amplamente encontrado em alimentos, um grande estudo de amostragem nacional

revelou que 80% da população brasileira pesquisada consumia menos do que a quantidade diária recomendada de magnésio⁶. Assim, a suplementação também de magnésio será uma estratégia importante para grande parte dos pacientes em risco de osteoporose e fraturas, sendo que o magnésio em formas orgânicas (como o magnésio quelato) apresenta as mais altas biodisponibilidade e absorção quando comparado com os outros sais de Mg²⁴.

Suplementação de vitamina K

A vitamina K é lipossolúvel, importante para a função de numerosas proteínas no organismo, como os fatores de coagulação (II, VII, IX, X, proteína C e proteína S)²⁵, a osteocalcina (uma proteína importante para a mineralização óssea) e a proteína matriz-Gla (MGP) (uma proteína anticalcificante vascular). A vitamina K existe naturalmente como vitamina K1 (filoquinona) e vitamina K2 (menaquinona, MK-4 a MK-10)²⁶. A vitamina K1 é encontrada principalmente em vegetais de folhas verdes, bem como em azeite e óleo de soja, enquanto a vitamina K2 (menaquinona) é encontrada em pequenas quantidades em frango, manteiga, gemas de ovo, queijo e soja fermentada (mais conhecida como natto)²⁷.

A vitamina K é um cofator da γ -carboxilase e é essencial para a γ -carboxilação da osteocalcina, uma importante proteína não colágena da matriz óssea, fundamental na mineralização óssea. A osteocalcina não carboxilada carece de integridade estrutural e sua capacidade de se ligar à hidroxiapatita é prejudicada²⁸. Estudos observacionais sugerem que dietas pobres em vitamina K estão associadas à baixa massa óssea e ao aumento do risco de fraturas em idosos²⁹. Uma metanálise recente mostrou que a vitamina K2 em doses farmacológicas reduz significativamente as fraturas de quadril, vertebral e todas aquelas não vertebrais³⁰.



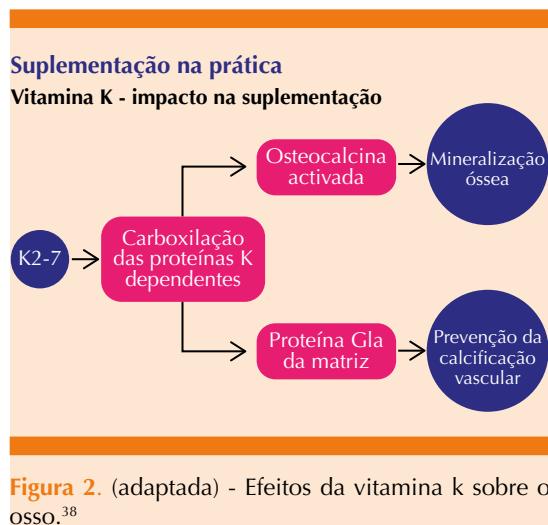


Figura 2. (adaptada) - Efeitos da vitamina k sobre o osso.³⁸

Também, o baixo nível de vitamina K (indicado pela MGP não carboxilada) está associado ao aumento das calcificações vasculares; tal fator pode ser melhorado pela suplementação efetiva de vitamina K³¹. Dados de estudos transversais e de coorte mostraram riscos menores de doença arterial coronariana (DAC), de mortalidade por DAC, de mortalidade por todas as causas e de calcificações aórticas graves com maior ingestão de vitamina K2 (menaquinona)²⁵. Isso não foi demonstrado com a ingestão de vitamina K1 (filoquinona)³².

Suplementação no manejo da osteoporose: Fixare®

Fixare® é um suplemento vitamínico mineral, com formulação exclusiva de cálcio citrato malato (CCM), vitamina D3, magnésio quelato e vitamina K2-7. Seus comprimidos possuem uma tecnologia de revestimento que facilita a deglutição quando comparados a comprimidos não revestidos. Essa tecnologia é conhecida como Opadry®II, High Performance Film Coating System³³.

Essa combinação representa um importante avanço terapêutico no manejo da osteoporose

se pós-menopásica, permitindo, segundo as evidências aqui revistas, que haja um melhor direcionamento do cálcio para os ossos, maximizando a deposição desse mineral na matriz óssea (promovendo ganho de DMO e redução do risco de fraturas), evitando a calcificação endovascular. Logo, o uso de Fixare® contribui para a saúde óssea, com potencial proteção cardiovascular³⁴.

REFERÊNCIAS

1. Reginster J-Y, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006 Feb;38(2 Suppl 1):S4-9.
2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1761- 7.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
4. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, 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*. 2016 Apr;27(4):1281-386.
5. D. Cech. Prevention of osteoporosis: from infancy through older adulthood. *Hong Kong Physiother J*. 2012;30(1):6-12.
6. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women—the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J*. 2009 Jan 29;8:6.
7. Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018 Jan;107:7-12.
8. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press; 2010.
9. Leverson DL, Bockman RS. A review of calcium preparations. *Nutr Rev*. 1994;52(7):221-32.
10. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007 Jun;22(3):286-96.
11. Cheskis BJ, Ashmead HD. Comparison of absorption of calcium carbonate and calcium citrate malate. St. Clair, MI: Albion Advanced Nutrition, Research Report; 2007.
12. Reinwald S, Weaver CM, Kester JJ. The health benefits of calcium citrate malate: a review of the supporting science. *Adv Food Nutr Res*. 2008;54:219-346.
13. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium



- supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1990;323(13):878-83.
14. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337(10):670-6.
 15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
 16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazeinore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.
 17. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is >33 ng/mL. *Osteoporos Int.* 2012 Oct;23(10):2479-87.
 18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May 11;293(18):2257-64.
 19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40-9.
 20. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Consensus - reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J Bras Patol Med Lab.* 2017;53(6):377-81.
 21. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev.* 2012;70(3):153-64.
 22. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem.* 2004;15(12):710-6.
 23. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):926-33.
 24. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res.* 2003 Sep;16(3):183-91.
 25. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:89-110.
 26. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(8):1357-68.
 27. Schurges LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis.* 2000;30(6):298-307.
 28. Iwamoto J. Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients.* 2014;6(5):1971-80.
 29. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1647-57.
 30. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006 Jun 26;166(12):1256-61.
 31. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, Magdeleyns EJ, Schurges LJ, Beulens JW. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem.* 2013 Apr;24(4):624-8.
 32. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurges LJ, Knapen MH, van der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr.* 2004 Nov;134(11):3100-5.
 33. O'Mahony WBC, Farrell BT, Friend DT. Modern tablet film coatings and influence on ease of swallowing. [s.L.]: Colorcon, Inc.; 2006.
 34. Dores SMC, Paiva SAR, Campana AO. Vitamina K: metabolismo e nutrição. *Rev Nutr.* 2001;14(3):207-18.