



# OSTEOPOROSE NO HOMEM

**Daniela Castelo Azevedo**

---

Médica Reumatologista, Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde  
Mestre em Saúde do Adulto e Doutoranda em Saúde Pública.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Epidemiologia .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Fisiopatologia e Fatores de Risco .....</b>	<b>2</b>
<b>4. Diagnóstico .....</b>	<b>5</b>
<b>5. Tratamento .....</b>	<b>7</b>
<b>6. Considerações Finais .....</b>	<b>11</b>
<b>7. Referências .....</b>	<b>12</b>

## 1. Introdução

A osteoporose é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do osso com conseqüente redução da sua força e maior suscetibilidade a fraturas.(1) Tradicionalmente tem sido reconhecida como uma doença que acomete a mulher após a menopausa, entretanto, esse problema também afeta o homem. Segundo a *International Osteoporosis Foundation* (IOF), um em cada cinco homens acima dos 50 anos terá uma fratura relacionada a osteoporose.(2) Quando acomete os homens, a fratura osteoporótica de quadril está associada a maior morbidade e mortalidade do que nas mulheres (3).

## 2. Epidemiologia

Estima-se que 1 a 2 milhões de homens nos Estados Unidos (4) e 5,5 milhões de homens na Europa (5) tenham osteoporose, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>1</sup> No Brasil, estudo epidemiológico de base populacional realizado de março a abril de 2006 com homens e mulheres acima de 40 anos mostrou prevalência de fratura osteoporótica de 13,9% em homens residentes nas regiões metropolitanas.(6) No mundo, 39% das fraturas osteoporóticas anuais ocorrem nos homens.(7) Um homem de 60 anos tem cerca de 25% de chance de ter uma fratura osteoporótica durante sua vida(8); aos 90 anos, um em cada seis homens terá uma fratura de quadril.(9)

## 3. Fisiopatologia e Fatores de Risco

A baixa massa óssea pode ocorrer quando o pico de massa óssea é insuficiente, quando a perda óssea é excessiva após o pico de massa óssea ser atingido, ou quando a formação óssea durante o remodelamento<sup>2</sup> está diminuída.(10)

Nos homens, a densidade mineral óssea (DMO) aumenta substancialmente durante a puberdade em resposta à produção de esteroides sexuais. Muito desse ganho aparente de massa óssea é devido ao aumento do tamanho do osso.(10) O pico de densidade óssea da coluna espinal é alcançado aos 20 anos, enquanto o pico de densidade do rádio e do fêmur é alcançado um pouco depois.(10) A época em que ocorre a puberdade

---

<sup>1</sup> Densidade mineral óssea de 2,5 ou mais desvios-padrões em relação a um adulto jovem.

<sup>2</sup> Processo no qual o osso velho é reabsorvido e continuamente substituído por osso novo.

é um importante determinante do pico de massa óssea. Em homens adultos, com história de atraso constitucional da puberdade, a densidade mineral óssea do rádio, coluna lombar e fêmur proximal é bem menor do que em homens da mesma idade que não apresentaram atraso na puberdade, o que sugere que há um período crítico de tempo no qual o esqueleto é responsivo aos esteroides sexuais.(10)

O osso adapta-se à carga aplicada a ele, assim, alta carga mecânica durante o exercício aumenta a DMO, particularmente durante a infância.(11) Exercícios de alto impacto parecem conferir o maior benefício.(12) Estudo dinamarquês mostrou relação positiva entre nível moderado a alto de atividade física e conteúdo mineral do osso, acúmulo de densidade mineral óssea e área óssea na infância.(13)

Os genes também influenciam o pico de massa óssea e a sua perda com a idade. Estudos de associação genômica ampla têm identificado mais de 60 genes relacionados à saúde óssea.(11) Um número considerável desses genes está envolvido: 1) na sinalização Wnt, que é crítica para a formação óssea; 2) na via RANK-RANKL-OPG (ativador do receptor do fator nuclear Kappa-B e do seu ligante, osteoprotegerina), que é fundamental para reabsorção óssea; e 3) na ossificação endocondral, que é importante para a formação dos ossos longos.(11) Entretanto, cada gene identificado contribui não mais que 3% para a saúde óssea. Em conjunto, os genes identificados explicam menos que 30% da influência genética total na saúde óssea.(11)

As pessoas de pele negra têm 5 a 10% mais massa óssea do que as de pele branca e também têm menor risco de fraturas.(11) Essa diferença pode ser explicada pela maior resistência do esqueleto das pessoas de pele negra à ação dos efeitos de reabsorção óssea do PTH, presumivelmente uma resposta adaptativa à redução cutânea da vitamina D.(14)

Várias condições durante a infância podem prejudicar a aquisição de massa óssea, como a ingestão inadequada de cálcio, a presença de inflamação crônica e o uso de corticoides.(10) Uma maior ingestão de cálcio durante a vida, por exemplo, está diretamente relacionada ao pico de massa óssea e indiretamente relacionada à fratura de quadril.(11)

A perda óssea relacionada ao envelhecimento é um fenômeno universal, que ocorre tanto em homens quanto em mulheres. Os esteroides sexuais, assim como na formação óssea, também têm um papel importante na perda óssea que ocorre com a idade. Há uma diminuição mais gradual do nível desses hormônios nos homens, em comparação com as mulheres, e, assim, a osteoporose tende a ocorrer mais tardiamente nestes – tipicamente, após os 70 anos de idade.(15) A remodelação óssea ocorre de maneira

diversa nos homens, há também diminuição gradual da função dos osteoblastos, redução na espessura do osso esponjoso, afinamento trabecular e redução do volume de osso esponjoso, mas a conectividade trabecular é melhor preservada nos homens.(11)

Além do envelhecimento, outros fatores relacionados à osteoporose em homens são: consumo excessivo de álcool (mais de duas doses por dia), tabagismo, má nutrição, imobilização, uso prolongado de glicocorticoides e anticonvulsivantes e várias doenças crônicas (15) – ver Tabela 1.

**Tabela 1.** Fatores relacionados à osteoporose em homens(15,16)

<b>Medicamentos</b>	<b>Anticonvulsivantes<sup>a</sup></b> <b>Glicocorticoides<sup>b</sup></b> <b>Hormônio tireoidiano</b>
<b>Doenças crônicas</b>	Doença pulmonar obstrutiva crônica Doenças gastrointestinais: síndromes de má-absorção, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, cirrose biliar primária, pós-gastrectomia Hipercalcúria Hiperparatireoidismo Tireotoxicose ou excesso de reposição de tiroxina Hipogonadismo primário ou secundário (uso de corticoide, opioide, terapia de deprivação androgênica) Mieloma múltiplo, outras gamopatias monoclonais Artrite reumatoide, Espondilite anquilosante Diabetes mellitus
<b>Má nutrição</b>	Baixos níveis séricos de vitamina D e cálcio Abuso de álcool Baixo índice de massa corporal (IMC <20)
<b>Condições associadas com o aumento do risco de quedas</b>	História de queda, desordem da marcha, demência, hemiparesia, sarcopenia
<b>Outros</b>	Osteoporose pós-transplante Sedentarismo Tabagismo

a: fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina; b: 5 mg ou mais de prednisona (ou equivalente) por dia  $\geq$  6 meses.

## 4. Diagnóstico

O diagnóstico de osteoporose em homens pode ser feito diante da presença de uma fratura por fragilidade, sendo os locais mais comuns de fratura o quadril, a coluna vertebral, o punho e o úmero.(16) Na ausência de fratura por fragilidade, o diagnóstico pode ser feito por meio da Densitometria Óssea (DEXA), que tem sido recomendada para homens a partir dos 70 anos, ou mais cedo, diante da presença de fatores de risco.(17) Utilizam-se os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS): T-score  $\leq$  -2,5 (DMO de 2,5 ou mais desvios-padrões em relação a um adulto jovem).(17)

Há um escore, “*male osteoporosis risk estimation score (MORES)*”, que permite estimar o risco da osteoporose em homens e pode ser usado para identificar aqueles que poderiam realizar a DEXA.(16) O escore MORES inclui três variáveis: idade, peso e história de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Um escore  $\geq 6$  indica a realização de DEXA(16) (ver Tabela 2). Um estudo que avaliou a utilidade clínica desse escore mostrou que ele identificou corretamente 93% (IC 95%: 0,85-0,97) dos homens que tinham osteoporose, segundo critérios densitométricos (T- score  $\leq -2,5$  em quadril total). Além dessa razoável sensibilidade, o escore demonstrou especificidade de 59% (IC 95%: 0,56-0,62), isto é, identificou corretamente aqueles sem osteoporose densitométrica e área sob a curva ROC de 0,83 (IC 95%: 0,80-0,85), o que denota boa precisão do escore. Os autores concluem que, em homens  $\geq 60$  anos, o escore MORES é uma ferramenta simples para identificar aqueles em risco de osteoporose e referenciá-los para DEXA.(18)

**Tabela 2.** “*Male Osteoporosis Risk Estimation Score*” de acordo com idade, peso e presença de DPOC (MORE)(16)

Fatores de risco	Pontos
<b>Idade (anos)</b>	
$\leq 55$	0
56 a 74 anos	3
$\geq 75$ anos	4
<b>DPOC</b>	3
<b>Peso (kg)</b>	
$\leq 70$	6
70 a 80	4
$\geq 80$	0

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

É importante atentar que os valores da DEXA são apenas marcadores substitutos do risco de fraturas e nem sempre se correlacionam as mesmas. A DEXA, isoladamente, não é capaz de prever de maneira acurada o risco de fratura.(19) Estudo reunindo amostra aleatória de homens dinamarqueses entre 60 e 74 anos de idade mostrou que apenas 24% dos homens com fratura vertebral osteoporótica tinham osteoporose na DEXA, enquanto 1,5% daqueles com osteoporose na DEXA apresentavam fratura vertebral.(20) Assim,

juntamente com a DEXA, deve-se sempre considerar os fatores de risco para osteoporose quando se pensa na predição de fraturas osteoporóticas. Uma ferramenta que ajuda nesse sentido é o FRAX, “*Fracture Risk Assessment Tool*”(21). O FRAX estima a probabilidade de fratura de quadril e de “fraturas maiores” (fraturas vertebrais clínicas, antebraço, quadril e ombro) nos próximos 10 anos, tanto em homens quanto em mulheres, a partir de fatores de risco para osteoporose (idade, sexo, peso, altura, história prévia de fratura, pais com fratura de quadril, tabagismo atual, uso de corticoides, artrite reumatoide, doenças fortemente relacionadas a osteoporose, como diabetes, hipogonadismo, consumo de mais de três *drinks* alcóolicos (8-10g) diariamente.(21) Apesar de haver um campo no FRAX para colocação da DMO da cabeça do fêmur, a ferramenta calcula o risco de osteoporose mesmo sem essa informação.(21)

## 5. Tratamento

Tem-se demonstrado falha na identificação e manejo da osteoporose em homens. Estudo analisando dados de 13.704 pacientes  $\geq 70$  anos, homens e mulheres, de centro médico estadunidense, no período de 2000 a 2010, mostrou que apenas 5% dos homens com risco de fratura de quadril<sup>3</sup> receberam prescrição de bifosfonato. Já nas mulheres com o mesmo risco esse percentual foi de 44%.(1)

O tratamento começa com a orientação sobre mudanças no estilo de vida. Deve-se orientar a cessação do tabagismo e a diminuição do consumo de álcool a, no máximo, duas doses por dia.(16) A ingestão de cálcio deve ser de 1.000 a 1.200 mg, idealmente por meio da dieta.(17) A dose diária recomendada de vitamina D é de 600 UI, para homens de 19 a 70 anos, e de 800 UI, para homens a partir dos 71 anos.(22)

É importante incentivar a atividade física regular, particularmente exercícios com carga por 30 a 40 minutos ao dia, 3 a 4 vezes por semana.(17) Coorte de base populacional com 2.205 homens suecos, que na linha de base tinham entre 49 e 51 anos, mostrou que atividade física regular reduz o risco de fraturas em homens idosos. Após 35 anos de seguimento, constatou-se que os homens sedentários tinham cerca de duas vezes (HR 2.56, IC95% 1.55–4.24) mais risco de fratura de quadril do que aqueles que participavam de atividades esportivas regulares por pelo menos 3 horas por semana.(23) A atividade física regular também contribui para a prevenção do risco de quedas, que são responsáveis por 90% do número de fraturas de quadril.(24) Além dos exercícios físicos, é importante considerar a revisão de medicamentos psicoativos e

---

<sup>3</sup>  $\geq 3\%$  em 10 anos de acordo com o instrumento de avaliação do risco de fratura FRAX®. Disponível em <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=pt>.



outros que podem contribuir para o risco de quedas, corrigir distúrbios visuais e auditivos e implementar medidas de segurança ambiental(16) (ver Tabela 3).

**Tabela 3.** Fatores predisponentes de quedas(25)

#### Condições crônicas

Artrite e outras condições musculoesqueléticas

Deficiência visual

Deficiência auditiva

Deficiência proprioceptiva

História prévia de quedas

Alteração da marcha

Alteração do equilíbrio

#### Condições agudas

Infecção

Eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares

Medicamentos: sedativos, psicotrópicos e outras substâncias, incluindo álcool

Hipotensão postural

Condições do ambiente: escadas, iluminação inadequada, falta de barras de apoio, obstáculos, chão molhado

Delirium

Caso a osteoporose seja causada por uma condição secundária, essa condição deve ser abordada. O hipogonadismo está entre as causas secundárias mais comuns de osteoporose em homens. Alguns “*guidelines*” recomendam a administração de testosterona em homens com uma etiologia clara para o hipogonadismo (por exemplo, tumor hipofisário, Síndrome de Klinefelter) ou com sintomas (diminuição da libido, fadiga crônica sem motivo aparente, perda de cabelos, fogachos) e níveis séricos de testosterona <200 ng/dl)(17,22). Entretanto, ainda não há evidências de que a administração de testosterona esteja relacionada à redução do risco de fraturas por fragilidade óssea.(26)

A decisão de tratar com medicamentos específicos para osteoporose deve ser baseada na avaliação clínica e do risco de fratura e na medida da DMO.(16) Como os medicamentos usados para o tratamento da osteoporose não são isentos de reações adversas, o seu benefício suplantaria o seu potencial perigo nos pacientes com risco alto

de fraturas. O FRAX pode ajudar na decisão de indicar o tratamento medicamentoso. Usualmente, o tratamento é recomendado em indivíduos com risco  $\geq 3\%$  para fratura de quadril ou  $\geq 20\%$  para fratura maior em 10 anos.(16)

Os medicamentos aprovados no Brasil para o tratamento da osteoporose em homens são os bifosfonatos (risedronato, alendronato, ácido zoledrônico), o denosumabe e a teriparatida.(15) Todos esses agentes, exceto a teriparatida, são inibidores da reabsorção óssea.(15) A eficácia na prevenção de fraturas foi estudada, sobretudo, nas mulheres, na pós-menopausa; os estudos em homens tendem a ser menores e consideram como desfecho primário não as fraturas, mas mudanças na densidade mineral óssea e em marcadores do *turnover* ósseo(15). Além disso, há pouca evidência comparando a efetividade de vários tratamentos para osteoporose nos homens.

Revisão sistemática com metanálise de estudos randomizados controlados com objetivo de avaliar a evidência da eficácia das opções de tratamento para reduzir o risco de fratura osteoporótica em homens incluiu 24 publicações (22 estudos), num total de 4.868 homens.(27) Cerca de metade desses estudos avaliou a eficácia dos bifosfonatos, a maioria comparou o tratamento com placebo e/ou cálcio e vitamina D, incluiu homens com osteoporose primária e/ou hipogonadal e foi financiada pela indústria farmacêutica. Mostrou-se redução relativa do risco de fraturas vertebrais com alendronato (RR 0,32; IC 95%: 0,15-0,69) e risedronato (RR 0,42; IC 95%: 0,24-0,74), mas não com denosumabe (RR 0,25; IC 95%: 0,02-2,23).(27) Não foi possível realizar a metanálise com a teriparatida e o ácido zoledrônico, porque os estudos encontrados não relataram o desfecho de fratura.(28,29) Considerando o grupo bifosfonatos, foi demonstrada redução do risco de fratura vertebral (RR 0,36; IC 95%: 0,25-0,53) e não vertebral (RR 0,60; IC 95%: 0,40-0,90).(27) Os autores chamam a atenção para a necessidade de estudos randomizados controlados, de alta qualidade, com poder suficiente para avaliar a eficácia de tratamentos antifratura em homens, particularmente para fraturas não vertebrais.(27)

Nos candidatos à terapia farmacológica, os bifosfonatos usualmente são os medicamentos de primeira linha devido a sua eficácia, seu custo favorável, disponibilidade e informações disponíveis sobre a sua segurança em longo prazo.(22) O alendronato semanal pode ser uma boa escolha entre os bisfosfonatos, devido à grande experiência com o seu uso, à ausência de evidências de que outros agentes sejam mais efetivos ou toleráveis e seu baixo custo.(17) O risedronato semanal também tem sido apontado como uma opção.(22) Homens com desordens esofagianas (acalasia, esclerodermia, estenose, varizes), intolerância gástrica aos bifosfonatos e dificuldade na sua forma de administração (incluindo a incapacidade de permanecer assentado ou em pé durante 30 a 60 minutos após a tomada da medicação) não devem ser tratados com

bifosfonato oral(22), assim como aqueles que realizaram cirurgia bariátrica na qual há presença de anastomoses gastrointestinais (por exemplo, anastomose em Y de Roux).(22) Nesses casos, pode-se recorrer ao ácido zoledrônico. Estudo que randomizou 2.127 mulheres e homens (n=508) incapazes ou não dispostos a tomar bifosfonato oral para receber infusão anual de ácido zoledrônico (5 mg) ou placebo após 90 dias de reparo cirúrgico de fratura de quadril mostrou que, em comparação ao placebo, houve redução de 35% do risco relativo (HR: 0,65, IC 95%: 0,50-0,84) de novas fraturas clínicas naqueles que receberam o ácido zoledrônico em uma mediana de seguimento de 1,9 anos; redução absoluta do risco de 5,3%; NNT 19.(30) Cerca de 20% dos pacientes que receberam o ácido zoledrônico apresentaram reação de fase aguda caracterizada por febre baixa, mialgia, dor óssea ou musculoesquelética, artralgia, cefaleia, náusea. Esses sintomas se resolvem em cerca de 3 dias, podendo durar de 7 a 14 dias(30) e tendem a ser mais frequentes nos pacientes não tratados previamente com bifosfonatos e menos comuns em doses subsequentes.(31) O total de eventos adversos relatados foi de 82,3% no grupo tratamento e 80,6% no grupo placebo (NNH:59).(30) A mortalidade por todas as causas, um desfecho secundário, foi menor no grupo do ácido zoledrônico (HR: 0,72, IC 95%: 0.56-0.93).(30) Nesse estudo, caso o nível sérico de hidroxivitamina D fosse  $\leq$  15ng/ml, os pacientes recebiam vitaminaD<sub>3</sub> ou D<sub>2</sub> (na dose de 50.000 a 125.000 UI por via oral ou IM) 14 dias antes da infusão da medicação e, depois, todos receberam suplementação oral de cálcio (1000 to 1500 mg) e vitamina D (800 a 1200 UI).(30) Os bifosfonatos não são recomendados para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 a 35 ml/min.(22)

Não há consenso no tempo de duração da terapia com bifosfonatos em homens. Na osteoporose pós-menopausa, alendronato, risedronato e ácido zoledrônico diminuem o risco de fraturas por 10, 7 e 6 anos, respectivamente. Alguns especialistas recomendam a suspensão do bifosfonato após cinco anos de uso para o alendronato e três anos para o ácido zoledrônico, caso a DMO esteja estável, não tenham ocorrido fraturas por fragilidade e haja um baixo risco para fraturas em um futuro próximo.(22)

Nos homens com contraindicação ou intolerância aos bifosfonatos, pode-se recorrer ao uso da teriparatida ou do denosumabe. A teriparatida tem sido recomendada para homens com osteoporose grave (DMO < -2,5 e pelo menos uma fratura por fragilidade) ou para aqueles em que falhou terapia prévia (fratura após um ano do uso do bifosfonato). No maior estudo fase III avaliando a teriparatida em homens com osteoporose, 437 foram randomizados para receber teriparatida (injeções subcutâneas diárias de 20 ou 40 mcg) ou placebo.(32) Após 11 meses de tratamento, mostrou-se que a teriparatida aumentou a DMO na coluna e fêmur.(32) Não foi relatado o efeito da teriparatida na redução de fraturas por fragilidade e o estudo foi interrompido

precocemente devido ao aparecimento de osteossarcoma em ratos.(32,22) Assim, alguns autores consideram esse tratamento controverso por não ter mostrado reduzir fraturas e pelo risco de eventos adversos.(15)

O denosumabe, da mesma forma que a teriparatida, ainda não mostrou reduzir o risco de fraturas nos homens, apenas aumentar a DMO.(33) Em homens recebendo terapia de privação androgênica para câncer de próstata, o denosumabe esteve associado com a diminuição da incidência de fraturas vertebrais em comparação ao placebo.(34) Em relação a potenciais eventos adversos, a descontinuação do denosumabe nas mulheres em tratamento da osteoporose pós-menopausa tem sido associada ao aumento do risco de fraturas vertebrais; as fraturas usualmente são múltiplas e ocorrem entre 8 e 16 meses após a última dose.(35) Outro evento adverso que tem sido associado ao uso do denosumabe é a disfunção imune.(36) O denosumabe é um inibidor do RANKL, citocina pertencente ao grupo TNF. Assim, a sua inibição pode desencadear efeito imunossupressor semelhante aos dos medicamentos anti-TNF.(36) Foi relatado aumento do risco de endocardite e artrite séptica em estudos clínicos conduzidos antes da liberação da comercialização dessa medicação.(36) Dados de vigilância farmacológica europeia (Eudravigilance) mostraram casos de infecção, reações de hipersensibilidade e doenças autoimunes relacionadas ao denosumabe.(36)

A combinação de medicamentos não tem sido recomendada no tratamento da osteoporose em homens. A utilização de bifosfonato após o uso da teriparatida poderia manter ou mesmo aumentar a massa óssea.(22)

## 6. Considerações Finais

Infelizmente, a osteoporose nos homens permanece subdiagnosticada e subtratada, mesmo sendo problema de saúde pública relevante, devido aos seus custos pessoais e sociais resultantes do aumento da morbidade e mortalidade. Fazem-se necessárias pesquisas que investiguem terapias farmacológicas eficazes na redução de fraturas não vertebrais e que comparem diretamente a eficácia de medicações no tratamento da osteoporose nos homens. Além disso, é fundamental divulgar esse problema entre os profissionais de saúde e incentivar o uso de ferramentas que acessam o risco de fraturas, como o FRAX.

## 7. Referências

1. Narla RR, Hirano LA, Lo SHY, Anawalt BD, Phelan EA, Matsumoto AM. Suboptimal osteoporosis evaluation and treatment in older men with and without additional high-risk factors for fractures. *J Investig Med [Internet]*. 2019 Apr;67(4):743–9. Available from: <http://jim.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jim-2018-000907>.
2. International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis in men [Internet]. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-men>.
3. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int [Internet]*. 2002 Sep;13(9):731–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195537>.
4. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]*. 2007 Jun;36(2):399–419. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17543726>.
5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos [Internet]*. 2013;8:136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24113837>.
6. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques N de O, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2010 Apr;50(2):113–20. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042010000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt).
7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int [Internet]*. 2006 Dec;17(12):1726–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983459>.

8. Nguyen T V, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1996 Aug 1;144(3):255–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8686694>.
9. Trajanoska K, Schoufour JD, de Jonge EAL, Kieboom BCT, Mulder M, Stricker BH, et al. Fracture incidence and secular trends between 1989 and 2013 in a population based cohort: The Rotterdam Study. *Bone* [Internet]. 2018;114:116–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885926>.
10. Finkelstein J, Yu E. Epidemiology and etiology of osteoporosis in men [Internet]. Uptodate, This topic last updated: Dec 17, 2019. 2020 [cited 2020 Mar 17]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
11. EA S, Jaimungal S, Hocheberg M. Pathophysiology of Osteoporosis. In: Hocheberg M, Gravallesse E, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2019. p. 1656–70.
12. Tenforde AS, Fredericson M. Influence of sports participation on bone health in the young athlete: a review of the literature. *PM R* [Internet]. 2011 Sep;3(9):861–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944303>.
13. Heidemann M, Mølgaard C, Husby S, Schou AJ, Klakk H, Møller NC, et al. The intensity of physical activity influences bone mineral accrual in childhood: the childhood health, activity and motor performance school (the CHAMPS) study, Denmark. *BMC Pediatr* [Internet]. 2013 Mar 2;13:32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23452342>.
14. Cosman F, Nieves J, Dempster D, Lindsay R. Vitamin D Economy in Blacks. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2007 Dec 1;22(S2):V34–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.07s220>.
15. Nelson R, Willson T, Nelson S, Newbold J, LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2015 Jan;65. Available from: <http://www.dovepress.com/the-clinical-epidemiology-of-male-osteoporosis-a-review-of-the-recent-peer-reviewed-article-CLEP>.

16. Rao SS, Budhwar N, Ashfaq A. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* [Internet]. 2010 Sep 1;82(5):503–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822086>.
17. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jun 1;97(6):1802–22. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/6/1802/2536476>.
18. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L. Development and Internal Validation of the Male Osteoporosis Risk Estimation Score. *Ann Fam Med* [Internet]. 2007 Nov 1;5(6):540–6. Available from: <http://www.annfammed.org/cgi/doi/10.1370/afm.753>.
19. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Jul 20;153(2):99–111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20621892>.
20. Frost M, Wraae K, Abrahamsen B, Høiberg M, Hagen C, Andersen M, et al. Osteoporosis and vertebral fractures in men aged 60–74 years. *Age Ageing* [Internet]. 2012 Mar;41(2):171–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22232302>.
21. Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield U. Fracture Risk Assessment Tool [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx>.
22. Finkelstein JS, Yu EW. Treatment of osteoporosis in men [Internet]. Uptodate. 2019. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
23. Michaëlsson K, Olofsson H, Jensevik K, Larsson S, Mallmin H, Berglund L, et al. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med* [Internet]. 2007 Jun;4(6):e199. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579509>.
24. Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski JS, Pereira RMR, Moreira C, Paula AP de, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2017;57:497–514. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0482500417301808>.
25. Deal C, Abelson A. Rheumatology. In: Hocheberg M, Gravalesse E, Silmam A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. *Rheumatology*. seventh. Philadelphia: Elsevier,

- Inc; 2019. p. 1671–82.
26. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga M V., et al. Testosterone Use in Men and Its Effects on Bone Health. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Jun;91(6):2011–6. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2006-0036>.
  27. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2017 Mar;65(3):490–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgs.14668>.
  28. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* [Internet]. 2009 Dec 7;20(12):2095–104. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-009-0917-y>.
  29. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2010 Apr 30;25(10):2239–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.119>.
  30. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Nov;357(18):1799–809. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa074941>.
  31. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* [Internet]. 2009 Feb;122(2):S22–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934308011923>.



32. Orwoll E, Scheele W, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] Therapy on Bone Density in Men With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2003 Jan 1;18(1):9–17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.2003.18.1.9>.
33. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Sep 1;97(9):3161–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/9/3161/2536950>.
34. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Aug 20;361(8):745–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0809003>.
35. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 Feb;33(2):190–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.3337>.
36. Denosumab: immune dysfunction. *Prescrire Int*. 2018;27(198):269.