

OPÇÕES TERAPÊUTICAS E COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA OSTEOPOROSE

TERAPEUTIC OPTIONS AND COMPLICATIONS IN OSTEOPOROSIS PHARMACOLOGICAL TREATMENT

ANDRÉ ZAVALONI MELOTTI, MARCELO ZAVALONI MELOTTI, SÍLVIA CORDENONSI MICHELIN MACHADO, ÉRICA CECÍLIA ARANTES DE GERARD FERREIRA, FERNANDA DE MARCHI BOSI PORTO, LUIZ GUSTAVO FAGUNDES BORGES, MARCELA SILVA FREITAS, RENATO NIEVES BARREIRA, ROGÉRIO SAVOY MACHADO, EDUARDO LAVOR SEGURA

RESUMO

OBJETIVO: Revisão da literatura sobre as opções terapêuticas e complicações do tratamento medicamentoso na osteoporose. **MÉTODO:** Revisão Sistemática de artigos relevantes na literatura, publicados entre 2000 e 2020, utilizando múltiplas bases de dados como MEDLINE, PubMed e LILACS. **RESULTADOS:** Nessa revisão foram incluídos artigos prospectivos, randomizados, não randomizados, comparativos, duplo-cego com grupo controle utilizando placebo, coorte e metanálises. Foi verificada a eficácia, complicações e efeitos colaterais dos fármacos disponíveis no Brasil para tratamento da osteoporose. **CONCLUSÃO:** Na indicação e escolha do fármaco, devemos avaliar a janela terapêutica e condição clínica, para definir o medicamento mais adequado para cada paciente. A patologia necessita de tratamento contínuo, para prevenir e diminuir o risco de fraturas, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

DESCRIPTORES: OSTEOPOROSE, CALCITONINA, RALOXEFENO, DENOSUMABE, BISFOSFONATOS, TERIPARATIDA, RANELATO DE ESTRÔN-CIO, EFICÁCIA, EFEITOS ADVERSOS, REDUÇÃO DO RISCO DE FRATURA, TRATAMENTO SEQUENCIAL, FÉRIAS TERAPÊUTICA, OSTEONECROSE DE MANDÍBULA, FRATURAS FEMORAIS ATÍPICAS, BULA DO MEDICAMENTO, EMA.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To review the literature on therapeutic options and complications of drug therapy in osteoporosis. **METHODS:** Systematic review of relevant articles in the literature, published between 2000 and 2020, using multiple databases such as MEDLINE, PubMed and LILACS. **RESULTS:** We included prospective, randomized, non-randomized, comparative, double-blind, control group, placebo, cohort, and meta-analyzes. The efficacy, complications and side effects of drugs available in Brazil for the treatment of osteoporosis were verified. **CONCLUSION:** In the indication and choice of the drug, we must evaluate the therapeutic window and clinical condition, to define the most appropriate medicine for each patient. The pathology requires continuous treatment, to prevent and reduce the risk of fractures, providing a better quality of life for patients.

KEYWORDS: OSTEOPOROSIS, CALCITONIN, RALOXIFENE, DENOSUMAB, BISPHOSPHONATES, TERIPARATIDE, STRONTIUM RANELATE, EFFICACY, ADVERSE EFFECTS, REDUCTION OF FRACTURE RISK, SEQUENTIAL TREATMENT, DRUG HOLIDAYS, OSTEONECROSIS OF THE JAW, ATYPICAL FEMORAL FRACTURES, EMA.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença caracterizada pela ocorrência de fraturas por fragilidade. As principais fraturas osteoporóticas estão associadas à diminuição da qualidade de vida e altos custos.⁴ A osteoporose é um distúrbio esquelético crônico

caracterizado por comprometimento da força óssea e aumento do risco de fraturas, afetando até 50% das mulheres na pós-menopausa em todo o mundo. Nas últimas duas décadas houve desenvolvimentos consistentes na farmacoterapia da osteoporose com a disponibilidade de potentes inibidores da

reabsorção óssea (bisfosfonatos e denosumabe) ou estimuladores da formação óssea (análogos de PTH e de ação mista) com melhorias substanciais sobre a reposição hormonal de calcitonina ou estrogênio.²⁸

O objetivo desse estudo é realizar uma revisão da literatura sobre as opções terapêuticas e complicações do tratamento medicamentoso na osteoporose, abordando sua eficácia em relação à redução de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, os riscos e benefícios dos fármacos disponíveis no Brasil.

MÉTODO

Revisão Sistemática de artigos relevantes na literatura, publicados entre 2000 e 2020, utilizando múltiplas bases de dados como MEDLINE, PubMed e LILACS. As palavras chave incluídas na busca foram: osteoporose, calcitonina, raloxifeno, denosumabe, bisfosfonatos, teriparatida, ranelato de estrôncio, romosozumabe, eficácia, efeitos adversos, redução do risco de fratura, tratamento sequencial, férias terapêutica, osteonecrose de mandíbula, fraturas femorais atípicas, tempo de consolidação de fraturas, bula do medicamento, EMA.

Foram selecionados artigos prospectivos, randomizados, não randomizados, comparativos, duplo-cego com grupo controle utilizando placebo, coorte e metanálises sobre todos os grupos farmacológicos disponíveis no Brasil, para tratamento da osteoporose. Dentre estes artigos, apenas os que tratavam da eficácia, redução do risco de fratura e efeitos adversos, foram incluídos na análise, visando um enfoque preciso de relevância clínica.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os medicamentos disponíveis no Brasil para tratamento da osteoporose são divididos em 02 grupos: Antirreabsortivos e Formadores. Serão apresentados de maneira esquemática para melhor entendimento na Tabela - 1.

Tabela 1 - Grupos de Medicamentos para Osteoporose.

– Antirreabsortivos	
Hormonais:	Calcitonina - Raloxifeno
Biológico:	Denosumabe
Bisfosfonatos:	Alendronato – Ibandronato – Risedronato – Zoledronato (Ácido Zoledrônico)
– Formadores	
Hormonais:	Teriparatida
Misto:	Ranelato de Estrôncio
Biológico:	Romosozumabe (aprovação em 2020)

A calcitonina é um hormônio sintetizado e secretado pelas células parafoliculares da tireóide. A Calcitonina Spray Nasal (Calcitonina) é uma cópia sintética do hormônio polipeptídico de salmão (estudo PROOF). Por inibir a reabsorção óssea, é empregada no tratamento da osteoporose. Após análise de dados provenientes de ensaios clínicos, literatura científica e de notificações pós-registro, a Comissão de Produtos Médicos para Uso Humano (CHMP), da Agência Regulatória de Medicamentos da Europa (EMA – European Medicines Agency), observou que maior proporção de pacientes tratados com Calcitonina por longo prazo, do que entre os submetidos a placebo, desenvolveu câncer de vários tipos. Embora os índices de câncer relatados nos estudos sejam baixos, o aumento do risco observado com uso de calcitonina solução intranasal, foi de 2,4%. Considerando-se a eficácia limitada da Calcitonina para prevenir fraturas vertebrais no tratamento da osteoporose pós-menopáusia, concluiu-se que os seus benefícios, para esta indicação, não superam os riscos. Dessa forma, recomendou-se que a solução para aplicação intranasal, indicada na Europa unicamente para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia, fosse retirada do mercado. A EMA orientou aos médicos europeus a deixarem de prescrever Calcitonina Spray Nasal no tratamento da osteoporose, reavaliarem pacientes que fazem uso deste medicamento, e buscarem alternativas terapêuticas para substituição. No Brasil, a Calcitonina está disponível e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de osteoporose pós-menopáusia. Como efeito adverso, ocorre comumente, irritação, odor e congestão nasal. Pode causar fadiga e náusea.^{1,34}

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio aprovado para a prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa.² No estudo MORE, do autor Cauley JA, et al. de 2001, ensaio clínico randomizado controlado por placebo em mulheres pós-menopáusias com osteoporose, mostrou uma redução significativa na incidência de câncer de mama após 3 anos. Um total de 7.705 mulheres foram inscritas no estudo de 4 anos; 2.576 receberam placebo, 2.557 receberam raloxifeno 60 mg / dia e 2.572 receberam raloxifeno 120 mg / dia. O raloxifeno reduziu o risco de câncer de mama invasivo positivo ao receptor de estrogênio em 84%, é seguro e bem tolerado, no entanto, a doença tromboembólica ocorreu mais frequentemente com o raloxifeno em comparação com o placebo (p = 0,003).²

Neste estudo, Johnell O, Cauley JA, Kulkarni PM, et al. em 2004, avaliaram se o uso prévio de terapia hormonal (TH) influencia os efeitos do raloxifeno no risco de nova fratura vertebral, eventos cardiovasculares ou câncer de mama. O estudo MORE, examinou a incidência de fraturas vertebrais como desfecho primário, a incidência de câncer de mama

como desfecho secundário. Eventos cardiovasculares foram coletados como desfechos secundários de segurança e envolveu 7705 mulheres pós-menopáusicas. O raloxifeno 60 mg / dia, a dose clinicamente aprovada para prevenção e tratamento da osteoporose, reduziu o risco de fraturas vertebrais em 54%. O risco de fraturas vertebrais foi menor em mulheres tratadas com raloxifeno, independentemente do uso anterior de TH.³

Esta revisão do Uso de Raloxifeno no Tratamento da Osteoporose, de 2013, os autores D'Amelio P e Isaia GC, resumiram os dados clínicos sobre o raloxifeno (RLX), um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) de segunda geração, atualmente aprovado para o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas. O RLX tem efeitos estrogênicos no perfil ósseo e lipídico, ao passo que tem efeitos antiestrogênicos no útero e nas células da mama e foi eficaz na redução do risco de fratura vertebral em mulheres com osteoporose, é seguro e sua capacidade de prevenir o câncer de mama deve ser considerada nas análises de custo / efeito e do candidato ideal para este tratamento. O RLX deve ser evitado em pacientes com história prévia de tromboembolismo venoso.⁴ Segue o resumo, do Raloxifeno na Tabela – 2.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano para o ativador do receptor do fator nuclear-ligante kappaB (RANKL) que bloqueia sua ligação ao RANK, inibindo o desenvolvimento e a atividade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e aumentando a densidade mineral óssea.⁵

Tabela 2 – Características do Raloxifeno.

- Não deve ser utilizado na pré-menopausa
- Não deve ser utilizado em homens
- Não deve ser utilizado em mulheres em terapia estrogênica (TRH)
- Risco para fenômenos tromboembólicos
- Melhor janela terapêutica: mulheres na peri-menopausa
- Reduz risco de fratura vertebral
- Reduz o risco de câncer de mama

No estudo, Denosumabe para prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, os autores, observaram 7868 mulheres entre as idades de 60 e 90 anos, que tinham um escore T de densidade mineral óssea de menos de -2,5, mas não menos de -4,0, na coluna lombar ou no quadril total. Os indivíduos foram aleatoriamente designados para receber 60 mg de denosumabe ou placebo por via subcutânea a cada 6 meses durante 36 meses. O desfecho primário foi nova fratura vertebral. Os desfechos secundários incluíram fraturas não-vertebrais e de quadril.⁵

Em comparação com o placebo, o denosumabe reduziu o risco de nova fratura vertebral radiográfica em 68% e reduziu o risco de fratura de quadril em 40%. O denosumabe também reduziu o risco de fratura não-vertebral em 20%. Não houve aumento no risco de câncer, infecção, doença cardiovascular, retardo na consolidação da fratura ou hipocalcemia.⁵

Neste artigo, O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) convidou o fabricante de denosumabe (Amgen Inc., Reino Unido) a apresentar evidências para a eficácia clínica e econômica do denosumabe na prevenção de fraturas por fragilidade em mulheres pós-menopausadas. O Grupo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade de Aberdeen foi contratado para atuar como o Grupo de Revisão de Evidências (ERG); o papel do ERG era avaliar a submissão do fabricante e produzir um relatório independente. O fabricante considerou que o denosumabe seria apropriado para pacientes incapazes de tomar, cumprir ou tolerar bisfosfonatos orais. Os tratamentos comparativos selecionados para a submissão foram, portanto, “sem tratamento”, raloxifeno, ranelato de estrôncio, ácido zoledrônico intravenoso, ibandronato intravenoso e teriparatida. A principal evidência de eficácia do denosumabe foi derivada de um grande estudo controlado randomizado comparando o denosumabe ao placebo. Administrado por injeção subcutânea a intervalos de 6 meses durante 3 anos, o denosumabe reduziu a incidência de fratura de quadril em 40% e reduziu a incidência de fratura vertebral clínica em 69%. Uma comparação indireta de tratamento foi usada para derivar estimativas ajustadas de risco relativo (RR) para diferentes tipos de fratura para cada comparador versus placebo. Apesar de uma série de preocupações em torno da metodologia da comparação indireta, o ERG ficou satisfeito com a robustez das estimativas de efeito. As estimativas de RR foram aplicadas em um modelo de Markov de boa qualidade que levou em conta os custos dos medicamentos, os custos de administração e monitoramento, os custos fraturas e custos em longo prazo do lar de idosos. Pesos de utilidade foram usados para ajustar o tempo gasto nos estados de fratura, permitindo estimar os QALYs. A análise de casos de base foi realizada para mulheres com 70 anos de idade com um T-score de -2,5 ou menos e sem fratura prévia, e mulheres com 70 anos com um T-score de -2,5 ou menos com uma fratura por fragilidade prévia. Aplicando um limiar de disposição para pagar (WTP) de £ 30.000 por QALY, os resultados do fabricante sugeriram que o denosumabe ofereceria uma alternativa custo-efetiva a todos os comparadores de tratamento para a prevenção primária e secundária de fraturas. O ERG estava preocupado com a suposição de que o denosumabe seria administrado na clínica geral, com o custo médio de duas consultas padrão por ano. Como resultado, o ERG solicitou mais algumas análises

de sensibilidade e realizou algumas modelagens adicionais, aplicando uma suposição de que o denosumabe seria fornecido principalmente na atenção secundária. Esta modificação alterou a relação custo-benefício do denosumabe versus 'nenhum tratamento' (em mulheres sem fratura por fragilidade prévia) e ácido zoledrônico. O NICE Appraisal Committee concluiu que, como uma opção de tratamento para a prevenção de fraturas osteoporóticas o denosumabe deve ser recomendado somente em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fratura que não podem cumprir as instruções especiais para a administração de bisfosfonatos orais, ou que tenham intolerância ou contraindicação a esses tratamentos. Para prevenção primária, o Comitê de Avaliação também estipulou níveis específicos de risco de fratura nos quais o denosumabe foi recomendado.⁶

No estudo, Denosumabe para tratamento da osteoporose pós-menopáusia, os autores Chitre M, Shechter D e Grauer A, revisaram as propriedades farmacológicas, eficácia clínica e perfil de segurança do agente injetável denosumabe para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Por ser um anticorpo monoclonal humano que tem como alvo um importante mediador proteico da reabsorção óssea, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em junho de 2010, para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose que apresentam alto risco de fratura, incluindo "pacientes que falharam" ou que foram intolerantes a outras terapias disponíveis para osteoporose. Disponível em uma seringa pré-preenchida de 60 mg, deve ser administrado por via subcutânea por um profissional de saúde em intervalos de seis meses. Nos ensaios de eficácia clínica de Fase III envolvendo quase 10 mil mulheres na pós-menopausa, o uso do denosumabe foi associado a vários benefícios significativos: redução da reabsorção óssea, aumento da massa óssea e redução das taxas de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. Os resultados de dois estudos comparativos indicaram que a terapia com denosumabe aumentou a densidade mineral óssea (DMO) em vários locais do esqueleto em uma extensão significativamente maior do que a terapia com alendronato. No maior ensaio clínico do fármaco até à data, os efeitos adversos que ocorreram significativamente mais frequentemente com denosumabe versus placebo incluíram efeitos relacionados com o eczema e celulite; avaliações de segurança de longo prazo estão em andamento.⁷

A análise final deste estudo cruzado randomizado de dois anos mostrou que mulheres pós-menopáusicas com osteoporose eram mais aderentes, complacentes e persistentes com injeções subcutâneas de denosumabe a cada 6 meses do que com comprimidos de alendronato uma vez por semana. Os pacientes com osteoporose que não são complacentes ou não

persistentes com a terapia podem apresentar desfechos clínicos abaixo do ideal. Mulheres na pós-menopausa em 25 centros nos EUA e Canadá foram avaliadas por períodos sucessivos de 12 meses. A adesão exigiu (injeções de denosumabe com intervalo de 6 meses ou $\geq 80\%$ dos comprimidos de alendronato) e persistência (tanto injeções de denosumabe como ≥ 2 doses de alendronato no último mês e conclusão do período de tratamento). O denosumabe foi associado com menos não adesão do que o alendronato (primeiro ano, 11,9% contra 23,4%; segundo ano, 7,5% versus 36,5%). As razões de risco para não adesão e não persistência favoreceu o denosumabe nos dois anos ($p < 0,05$). A DMO melhorou ainda mais quando os indivíduos receberam denosumabe após o alendronato e permaneceram estáveis quando receberam alendronato após o denosumabe.⁸

Neste artigo, Descontinuação da terapêutica com Denosumabe de 2017, a European Calcified Tissue Society (ECTS) formou um grupo de trabalho para realizar uma revisão sistemática da literatura existente sobre os efeitos da interrupção do denosumabe e fornecer orientações sobre o manejo. A duração ideal do tratamento da osteoporose é controversa, ao contrário dos bisfosfonatos, o denosumabe não se incorpora na matriz óssea e a renovação óssea não é suprimida após sua cessação. Relatórios recentes indicam que a descontinuação do denosumabe pode levar a um aumento do risco de múltiplas fraturas vertebrais. Os dados dos ensaios clínicos das fases 2 e 3 ressaltam uma rápida redução da densidade mineral óssea (DMO) e um aumento acentuado nos marcadores de remodelação óssea (MTS) após a descontinuação do denosumabe. Séries de casos clínicos relatam múltiplas fraturas vertebrais após a descontinuação de denosumabe e uma análise renovada do estudo FREEDOM e FREEDOM Extensão, sugere, embora não prove, que o risco de múltiplas fraturas vertebrais pode aumentar quando o denosumabe é interrompido devido a um aumento na reabsorção óssea. Os médicos e pacientes devem estar cientes desse risco potencial. Os pacientes considerados com alto risco de fratura devem continuar a terapia com denosumabe por até 10 anos ou mudar para um tratamento alternativo. Para doentes com baixo risco, a decisão de descontinuar o denosumabe pode ser feita após 5 anos, mas a terapia com bisfosfonatos deve ser considerada para reduzir ou prevenir o aumento do rebote ósseo. Com base nos dados atuais, o denosumabe não deve ser interrompido sem considerar o tratamento alternativo, a fim de evitar a perda rápida de DMO e um potencial rebote no risco de fratura vertebral.⁹

Recentemente, os autores Anastasilakis AD, Polyzos SA e Makras P, publicaram o estudo comparativo entre Denosumabe e Bisfosfonatos. Os medicamentos mais utili-

zados para o tratamento da osteoporose são atualmente os bisfosfonatos (BPs) e o denosumabe (Dmab). Ambos são antirreabsortivos, tendo como alvo os osteoclastos e inibindo a reabsorção óssea. O Dmab alcança maior supressão do turnover ósseo e maiores aumentos da densidade mineral óssea (DMO) em todos os sítios esqueléticos, tanto em pacientes não tratados previamente quanto aos pré-tratados. Nenhuma superioridade na redução do risco de fratura foi documentada, até o momento entres ambos, são geralmente considerados seguros, embora tenham sido correlacionados com efeitos adversos raros, como osteonecrose da mandíbula e fraturas femorais atípicas. O Dmab deve ser preferido em pacientes com função renal comprometida. Os BPs ficam aderidos no osso, do qual são liberados lentamente durante a remodelação óssea, continuando a agir por anos após a sua descontinuação. Em contraste, a interrupção do Dmab completa reverte rapidamente seus efeitos nos marcadores ósseos e na DMO e aumenta o risco de fraturas; portanto, a descontinuação do Dmab deve ser desencorajada, especialmente em pacientes não tratados previamente, independentemente do risco de fratura convencional. Em caso de descontinuação, outro tratamento, principalmente com BPs, deve seguir imediatamente, embora a estratégia de tratamento sequencial ideal ainda esteja por ser definida. A combinação de teriparatida com Dmab ou ácido zoletrônico, mas não o alendronato, proporciona aumento nos ganhos de DMO em todos os locais. Em conclusão, tanto os BPs quanto o Dmab são opções terapêuticas seguras e eficientes, embora suas particularidades devam ser cuidadosamente consideradas individualmente.¹⁰

Neste outro estudo recente, de fevereiro de 2018, os autores investigaram a ocorrência de infecção grave em pacientes com artrite reumatoide (AR) tratados com Biológicos e Denosumabe. Estudos prévios combinando drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (bDMARD) para tratar a AR mostraram um risco aumentado de infecção. No entanto, o risco de infecção com o uso concomitante de denosumabe, um agente biológico para o tratamento da osteoporose, e um bDMARD ainda não está claro. Foi avaliada, a incidência de infecções graves e oportunistas em pacientes tratados concomitantemente com denosumabe e um bDMARD e pacientes tratados com um bDMARD sozinho. Na revisão de prontuários, de pacientes com AR de duas clínicas canadenses de reumatologia entre 1º de julho de 2010 e 31 de julho de 2014 identificou dois grupos de pacientes: aqueles que tomaram denosumabe e bDMARD concomitantemente (grupo concomitante) e aqueles que receberam apenas bDMARD (grupo sozinho). Os pacientes foram acompanhados desde o início do tratamento com denosumabe, com o grupo isolado biológico, até o final do estudo

ou perda do seguimento. Ocorrências de infecções graves ou oportunistas foram registradas, um total de 308 pacientes foram avaliados. Dentro do grupo concorrente, ocorreram 3 eventos sérios de infecção. Dentro do grupo biológico isolado, ocorreram 4 eventos sérios de infecção e 1 evento de infecção oportunista. Em ambos os grupos, todos os pacientes com infecção grave ou oportunista se recuperaram, e não houve casos de morte durante o período do estudo, demonstrado uma baixa ocorrência de infecções graves e oportunistas em pacientes com AR em uso de bDMARD, incluindo pacientes com uso concomitante de denosumabe.¹¹ Na Tabela – 3 segue o resumo da aplicabilidade do denosumabe:

Tabela 3 – Características do Denosumabe.

- Boa opção terapêutica
- Não é contraindicado em pacientes com comprometimento da função renal
- Não convém prescrever para pacientes com infecção: relatos de erisipela, infecção cutânea e pulmonar
- Não convém dar férias terapêuticas ("Drug Holiday"): suspensão da ação – relatos de aumento do risco de fraturas vertebrais
- Melhor janela terapêutica: pacientes mais idosos / após utilização de teriparatida (maior manutenção do ganho de DMO) e melhora do osso cortical

Neste estudo recente, de agosto de 2018, autores holandeses relatam que a adesão ao tratamento da osteoporose é crucial para o bom resultado da terapêutica. No entanto, a adesão tem se mostrado pobre, parte substancial dos pacientes nem sequer inicia o tratamento. Este estudo teve como objetivo obter uma visão sobre as considerações de pacientes com osteoporose e médicos de clínica geral (GP) sobre a não iniciação intencional do tratamento com bisfosfonatos. Os pacientes com osteoporose e GP foram recrutados do SALT Osteoporosis Study e do Transmural Fracture Liaison Service, ambos na Holanda. Usando questionários, foram identificados os não iniciantes e iniciadores do tratamento com bisfosfonatos. Entrevistas semi-estruturadas foram realizadas para obter uma visão detalhada de todas as considerações até a saturação dos dados foi alcançada. Os iniciantes foram convidados a refletir sobre as considerações que foram trazidas pelos não iniciantes. As entrevistas foram abertas e os códigos foram classificados em temas principais e subtemas usando uma abordagem indutiva. Foram identificados, três temas principais: aconselhamento médico

insuficiente, atitudes em relação ao uso de medicamentos, preocupações com os efeitos colaterais e conscientização sobre doenças. Do ponto de vista dos pacientes e dos GP, informações insuficientes ou ambíguas dos GP influenciaram na decisão de não adesão ao bisfosfonato, do grupo dos não iniciantes. Em contraste, os iniciantes foram adequadamente informados ou eles mesmos coletaram informações. A aversão dos pacientes à medicação, medo de efeitos colaterais e uma baixa percepção de risco também contribuíram para não iniciar a medicação, enquanto os iniciantes estavam cientes do seu risco de fratura e estavam confiantes no resultado do tratamento. As atitudes dos GP desempenham um papel na decisão dos pacientes para não iniciar o tratamento. Intervenções de orientação, precisam ser desenvolvidas para os GP e os pacientes.¹²

No estudo, Terapêutica oral mensal com ibandronato na osteoporose pós-menopáusia, os autores Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. também enfatizam que a aderência, não adequada, aos bisfosfonatos orais podem comprometer os resultados terapêuticos da osteoporose pós-menopausa.¹³

Os autores Adami S, Idolazzi L e Rossini MA mostraram a eficácia antifratura do ibandronato nos locais vertebrais e não vertebrais, neste artigo. Foi uma revisão da literatura de ensaios clínicos de fase III randomizados, meta-análises ou estudos observacionais que relataram desfechos de fratura e compararam ibandronato com placebo. O estudo de fase III, 2,5 mg de ibandronato oral diário reduziu a incidência de novas fraturas vertebrais versus placebo e a redução do risco relativo (RRR) foi mantida ao longo de 3 anos (62%; $p = 0,0001$). Em dois estudos em ponte, por via oral ibandronato 150 mg mensalmente e trimestral intravenosa (iv) foram superiores ao bucal 2,5 mg diários no incremento da densidade mineral óssea (DMO) e aumentou em todos os locais ao longo de 2 anos ($p < 0,05$), sendo sustentadas por 5 anos. Portanto, evidências sugerem que o ibandronato tem sustentado a eficácia antifratura vertebral e não-vertebral em mulheres com osteoporose pós-menopáusia.¹⁴

No estudo HORIZON, de 2007, foi relatado que não houve evento adverso grave significativo, no grupo ácido zoledrônico. O maior número de eventos adversos estava relacionado aos sintomas pós-dose. Aos 9 a 11 dias após a infusão, 1,3% dos pacientes no grupo do ácido zoledrônico teve um aumento de mais de 0,5 mg por decilitro, no nível de creatinina sérica, em comparação com 0,4% no grupo placebo. Os eventos adversos, relatados de forma mais frequente foram de febre, cefaleia, náusea, mialgia e artralgia, descritos como “Flu-like” síndrome, no grupo ácido zoledrônico. Aos 9 a 11 dias após

a primeira infusão, 49 pacientes no grupo ácido zoledrônico, tiveram uma redução do cálcio sérico (hipocalcemia), em comparação com 1 paciente no grupo placebo. Pacientes que foram tratados com ácido zoledrônico tiveram um aumento absoluto de aproximadamente 0,69% (3,34% vs. 2,65%), em eventos adversos oculares inflamatórios, principalmente conjuntivite, durante os primeiros 15 dias após infusão. Conforme relatado com outros bisfosfonatos que são administrados por via intravenosa, os sintomas pós-dose foram leves a moderados e ocorreram mais comumente após a primeira infusão, estes sintomas normalmente foram resolvidos no prazo de 3 dias após o seu início e foi de intensidade reduzida nas infusões subsequentes. A utilização de analgésicos antipiréticos como ibuprofeno e paracetamol, suplementação prévia de cálcio e vitamina d3, reduziram os sintomas algícos e inflamatórios.¹⁵

O autor John Camm A., em 2010, realizou dois grandes ensaios randomizados controlados por placebo com infusões anuais de 5 mg de ácido zoledrônico. Esta revisão avaliou os riscos cardiovasculares dos bisfosfonatos (com foco no ácido zoledrônico) para o tratamento da osteoporose em uma pesquisa no PubMed (de 1991 a 2009). Eventos adversos de fibrilação atrial (FA) não foram significativamente diferentes, entre os grupos. Um estudo eletrocardiográfico após a terceira infusão anual não encontrou diferenças entre aqueles que receberam ácido zoledrônico versus placebo. Mortes cardiovasculares, acidente vascular cerebral e outros eventos adversos cardiovasculares não relacionados à arritmia não foram significativamente diferentes nos grupos. A reanálise dos ensaios clínicos controlados com risedronato e alendronato, não encontrou diferença na incidência de FA entre os grupos de tratamento ativo ou placebo.¹⁶

Nas Tabelas 4 e 5, que se seguem, demonstram-se os grupos medicamentosos dos bisfosfonatos (BP) e seus efeitos adversos em curto prazo.

Tabela 4 – Bisfosfonatos: Efeitos colaterais em curto prazo.

- Gastro-intestinais: aumento de risco de sangramento no trato intestinal superior
- Reação de fase aguda (“flu-like”): febre baixa – mialgia – cefaleia
- Hipocalcemia: rotina de exames séricos (metabolismo ósseo) - suplementação com cálcio / vitamina d3
- Toxicidade renal: excreção renal do fármaco – não utilizar em pacientes com clearance de creatina < 35 ml/min
- Atraso na consolidação óssea: não houve alteração no tempo de consolidação das fratura femorais

Tabela 5 – Características dos Bisfosfonatos

1- Orais: Alendronato – Ibandronato – Risedronato

- Maior preocupação: adesão ao tratamento, dependente da utilização adequada pelo paciente (eficaz quando superior a 80% no ano)
- Ibandronato: não demonstrou redução de fratura em quadril, maior eficácia no sítio da coluna vertebral

2- Endovenoso: Zoledronato (Ácido Zoledrônico)

- Foi levantado o advento de FA (fibrilação atrial), mas FDA não achou relação direta causal com o fármaco em 2009
- “Flu-like” síndrome: efeitos colaterais pós-dose
- febre baixa – mialgia – cefaleia: inicia-se 24 a 48 h, com duração até 72 h; leves a moderados e autolimitantes
- maior prevalência em pacientes mais jovens 50 a 60 anos
- maior prevalência em pacientes que não utilizaram BF previamente
- efeito memória: maior frequência na 1ª dose, minimiza nas doses subsequentes
- hidratação adequada, suplementação prévia com cálcio e vitamina D3 diminuem efeitos colaterais pós-dose
- bem controlada com administração de dipirona e paracetamol

Neste estudo, Terapia com bisfosfonatos para osteoporose: benefícios, riscos e férias terapêuticas, os autores reafirmam que os amino-bisfosfonatos são terapia de primeira linha para o tratamento da maioria dos pacientes com osteoporose, com eficácia comprovada para reduzir o risco de fraturas na coluna vertebral, no quadril e em outros locais esqueléticos não vertebrais. Além disso, os bisfosfonatos foram associados a uma diminuição significativa da morbidade e aumento da sobrevivência. Após o uso de bisfosfonatos em milhões de pacientes na prática clínica, alguns possíveis efeitos adversos inesperados foram relatados, incluindo osteonecrose da mandíbula, fraturas de fêmur atípicas, fibrilação atrial e câncer de esôfago. Como os bisfosfonatos são incorporados ao esqueleto e continuam a exercer um efeito antirreabsortivo por um período de tempo após a suspensão da dose, surgiu o conceito de feriado de drogas, em que o risco de efeitos adversos pode ser diminuído enquanto o paciente ainda se beneficia da eficácia antifratura. Os pacientes que recebem bisfosfonatos que não apresentam alto risco de fratura são candidatos potenciais a um feriado

medicamentoso, como aqueles com densidade mineral óssea na faixa de osteoporose ou história prévia de fratura por fragilidade; os benefícios da terapêutica continuam superando seus riscos.¹⁷

Neste outro estudo, os autores também abordam a eficácia e os riscos da terapia com bisfosfonatos (BF) na osteoporose e descreveram os pacientes elegíveis para as férias terapêuticas. O MEDLINE (PubMed, até 31 de dezembro de 2012) foi utilizado para identificar publicações relevantes para inclusão. A eficácia antifratura dos BF de primeira linha aprovados foi comprovada em ensaios clínicos controlados randomizados. No entanto, com o seu uso clínico mais extenso e prolongado, foram relatadas associações entre a sua administração e a ocorrência de eventos adversos raros, porém graves. A osteonecrose da mandíbula e as fraturas atípicas subtrocanterais e diafisárias do fêmur podem estar relacionadas ao uso de BF na osteoporose, mas são extremamente raras e geralmente ocorrem com outras comorbidades ou uso concomitante de medicamentos. Feriados por medicamentos só devem ser considerados em pacientes de baixo risco e em pacientes selecionados com risco moderado de fratura após 3 a 5 anos de terapia. Quando os BF são prescritos a pacientes com alto risco de fratura, os benefícios da sua exposição à fratura superam consideravelmente seu potencial de dano e deve ser reavaliada a necessidade de tratamento contínuo.¹⁸

Os autores, nesta revisão da literatura, realizada para elucidar a relação entre o uso de bisfosfonatos (BF) e o desenvolvimento da osteonecrose da mandíbula (ONM) em pacientes que receberam BF orais para o tratamento da osteoporose. O MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register e EMBASE foram pesquisados em artigos publicados em inglês de 1966 a setembro de 2006. Após a aplicação da estratégia de busca e dos critérios de inclusão / exclusão, 11 publicações relatando 26 casos de ONM foram incluídos na revisão. O local mais acometido foi a mandíbula (16 pacientes), seguido da maxila (6 pacientes). Entre os 23 pacientes cuja idade foi relatada, 18 (78%) tinham idade maior ou igual a 60 anos. Entre os 23 pacientes cujo sexo foi relatado, apenas 3 (13%) eram homens. Dos 15 pacientes com histórico de tratamento odontológico invasivo, 12 (80%) foram submetidos à cirurgia odontológica ou sofreram traumatismo dentário no local da ONM. Entre os 10 pacientes para os quais a duração do tratamento com BF foi relatada, não foi observada uma relação clara entre a duração do tratamento com BF e o desenvolvimento de ONM. Considerando, os milhões de pacientes que foram prescritos os BF para o tratamento da osteoporose, a prevalência relativa de ONM foi baixa. Na idade, maior ou igual a 60 anos, sexo feminino e tratamento odontológico invasivo prévio foram

as características mais comuns daqueles que desenvolveram ONM. No entanto, não é possível tirar conclusões adicionais sobre a potencial de associação entre o uso de BF orais e ONJ nos estudos identificados.¹⁹

Neste outro artigo de 2007, relata uma força tarefa multidisciplinar, liderada pela American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), para elucidar a suspeita de osteonecrose da mandíbula (ONM) ser uma complicação potencial da terapia com bisfosfonatos (BF) nos últimos anos. Este relatório resumiu as descobertas e recomendações da força-tarefa. Relatórios de eventos adversos a medicamentos da Food and Drug Administration (FDA) também foram revisados. A força-tarefa definiu como ONM, a presença de osso exposto na região maxilofacial que não cicatrizou dentro de 8 semanas após a identificação por um profissional de saúde. Com base na revisão de dados, o risco de ONM associado à terapia oral com BF para osteoporose parece ser baixo, estimado entre 1 em 10.000 e 1 em 100.000 pacientes tratados por ano. No entanto, foi reconhecido que a incidência de ONM está evoluindo rapidamente e que a incidência real pode ser maior. O risco de ONM em pacientes com câncer tratados com altas doses de BF intravenosos é claramente maior, na faixa de 1-10 por 100 pacientes (dependendo da duração da terapia). Com modalidades aprimoradas de diagnóstico por imagem, como a tomografia de coerência óptica, ressonância magnética combinada com agentes de contraste e manipulação de planos de imagem, podem identificar pacientes em estágios pré-clínicos ou iniciais da doença.²⁰

Nesta revisão do Conselho de Assuntos Científicos da Associação Americana de Odontologia, em 2011, os autores pesquisaram o MEDLINE entre maio de 2008 (data final da última busca) e fevereiro de 2011, para avaliar a prevalência de osteonecrose da mandíbula em pacientes com baixa massa óssea recebendo tratamento com antirreabsortivos. Atualizou a declaração do comitê de 2008 e elaborou as recomendações baseadas nos resultados da pesquisa bibliográfica e na opinião de especialistas que se relacionam com a odontologia geral; no manejo da doença periodontal, colocação e manutenção de implantes; cirurgia oral e maxilofacial; endodontia; odontologia restauradora e prótese dentária; ortodontia; no teste de telopeptídeo C-terminal e feridos de drogas. A estimativa mais confiável de osteonecrose induzida por agente antirreabsortivo da prevalência da mandíbula (ARONJ) é de aproximadamente 0,10%. A osteoporose é responsável por considerável morbidade e mortalidade. Em conclusão, o benefício proporcionado pela terapia antirreabsortiva supera o baixo risco de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula. Um programa de saúde bucal que consiste em práticas saudáveis de higiene e atendimento odontológico regular parece ser a

melhor abordagem para reduzir o risco de ARONJ. Nenhuma técnica de diagnóstico foi validada para determinar quais pacientes estão em maior risco de desenvolver a ARONJ. A interrupção da terapia com bisfosfonatos pode não diminuir o risco, mas pode ter um efeito negativo nos resultados do tratamento com baixa massa óssea.²¹

Neste novo relatório elaborado pela American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), em 2016, forneceu orientações sobre a duração da terapia com bisfosfonatos (BF) numa perspectiva de risco-benefício. Dois ensaios forneceram evidências para o uso dos BP em longo prazo. Na Extensão de Longo Prazo do Ensaio de Intervenção de Fratura (FLEX), as mulheres pós-menopáusicas que receberam alendronato durante 10 anos tiveram menos fraturas vertebrais clínicas do que as que mudaram para placebo após 5 anos. Na extensão do HORIZON, as mulheres que receberam 6 infusões anuais de ácido zoledrônico tiveram menos fraturas vertebrais morfológicas em comparação com as que foram trocadas para placebo após 3 anos. O baixo T-score de quadril, entre -2 e -2,5 no FLEX e abaixo de -2,5 na extensão do HORIZON, mostrou uma resposta benéfica à terapia continuada. Assim, a Força Tarefa sugere que após 5 anos de terapia oral ou 3 anos de terapia intravenosa, uma reavaliação do risco seja considerada. Em mulheres de alto risco, como mulheres mais velhas, com baixo T-score em quadril ou alto risco de fratura, com fratura osteoporótica prévia maior ou que fraturaram durante a terapia, indica-se a continuação do tratamento por até 10 anos (oral) ou 6 anos (intravenoso), com avaliação periódica. O risco de fratura femoral atípica, mas não de osteonecrose da mandíbula, aumenta claramente com a duração da terapia com BF, mas esses eventos raros são superados pela redução do risco de fratura vertebral em pacientes de alto risco. Nas mulheres, que não apresentam alto risco de fratura após 3 a 5 anos, pode-se considerar um período de férias de 2 a 3 anos. A abordagem sugerida para o uso dos BF a longo prazo baseia-se em evidências limitadas, apenas para a redução de fraturas vertebrais, em mulheres pós-menopausadas brancas, não substituindo a necessidade de julgamento clínico. Pode ser aplicável a homens e pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoides, com algumas adaptações. Ficou improvável que ensaios futuros forneçam dados para formular recomendações definitivas.²²

No estudo de extensão HORIZON, de 2012, a terapêutica anual com ácido zoledrônico 5 mg (ZOL), foi avaliada por 3 anos, reduzindo o risco de fratura em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Para investigar os efeitos a longo prazo do ZOL na densidade mineral óssea (DMO) e no risco de fraturas, o estudo foi estendido para 6 anos (HORIZON-PFT). Neste estudo de extensão internacional,

multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, 1233 mulheres na pós-menopausa que receberam o ZOL por 3 anos no estudo principal foram randomizadas para 3 anos adicionais de ZOL (Z6, n = 616) ou placebo (Z3P3, n = 617). O desfecho primário foi a variação percentual da DMO do colo femoral (FN-BMD) do ano 3 para o 6 na população com intenção de tratar (ITT). Os endpoints secundários incluíram outros locais de DMO, fraturas, marcadores bioquímicos de turnover ósseo e segurança. Nos anos 3 a 6, FN-BMD permaneceu constante em Z6 e diminuiu ligeiramente em Z3P3 (diferença entre tratamentos = 1,04%; intervalo de confiança de 95% 0,4 a 1,7; p = 0,0009), mas permaneceu acima dos níveis de pré-tratamento. Outros locais da DMO mostraram diferenças semelhantes. Os marcadores bioquímicos permaneceram constantes em Z6, mas aumentaram ligeiramente em Z3P3, permanecendo bem abaixo dos níveis de pré-tratamento em ambos. Novas fraturas morfológicas vertebrais foram menores no grupo Z6 (n = 14) versus Z3P3 (n = 30), enquanto outras fraturas não foram diferentes. Significativamente, mais pacientes com Z6 tiveram um aumento transitório da creatinina sérica > 0,5 mg / dL (0,65% versus 2,94% no Z3P3). Aumentos não significativos em Z6 de eventos adversos graves fibrilação atrial (2,0% versus 1,1% em Z3P3, p = 0,26) e acidente vascular cerebral (3,1% versus 1,5% em Z3P3, p = 0,06) foram vistos. Sintomas pós-dose foram semelhantes nos dois grupos. Os relatos de hipertensão foram significativamente menores em Z6 versus Z3P3 (7,8% versus 15,1%, p < 0,001). Pequenas diferenças na densidade óssea e marcadores naqueles que continuaram versus aqueles que pararam o tratamento sugerem efeitos residuais e, portanto, após 3 anos de ZOL anual, muitos pacientes podem descontinuar a terapia por até 3 anos. No entanto, as reduções de fraturas vertebrais sugerem que aqueles com alto risco de fratura, particularmente fratura vertebral, podem se beneficiar com o tratamento continuado.²³

Um novo estudo de extensão HORIZON, foi realizado em 2015, sendo que no estudo anterior os bisfosfonatos reduziram o risco de fratura em 3 a 5 anos de terapêutica e a duração ótima do tratamento ficou incerta. Neste primeiro estudo de extensão randomizado (E1) Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial (HORIZON-PFT), o ácido zoledrônico (ZOL) 5 mg anual foi usado durante 6 anos e mostrou manutenção da densidade mineral óssea (DMO), diminuição das fraturas vertebrais morfológicas e uma modesta redução nos marcadores de renovação óssea (BMTs) em comparação com a interrupção após 3 anos. Para investigar a eficácia e a segurança em longo prazo do ZOL, uma segunda extensão (E2) foi conduzida a 9 anos, em que as mulheres que utilizaram o ZOL

por 6 anos em E1 foram randomizadas para ZOL (Z9) ou placebo (Z6P3) por 3 anos adicionais. Neste estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, 190 mulheres foram randomizadas para Z9 (n = 95) e Z6P3 (n = 95). O desfecho primário foi a mudança na DMO total do quadril no ano 9 versus o ano 6 em Z9 em comparação com o Z6P3. Outros endpoints secundários incluíram fraturas, BTMs e segurança. Do ano 6 ao 9, a alteração média na DMO total do quadril foi de -0,54% em Z9 vs. -1,31% no Z6P3 (diferença 0,78%; intervalo de confiança [IC] de 95%: -0,37%, 1,93%; p = 0,183). Os BTMs mostraram aumentos pequenos e não significativos naqueles que descontinuaram após 6 anos em comparação com aqueles que continuaram por 9 anos. O número de fraturas foi baixo e não diferiu significativamente pelo tratamento. Embora geralmente seguro, houve um pequeno aumento nas arritmias cardíacas (combinadas graves e não graves) no grupo Z9, mas sem desequilíbrio significativo em outros parâmetros de segurança.²⁴

Os autores Li YT, Cai HF e Zhang ZL, realizaram em 2015, uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados para analisar os benefícios e efeitos adversos da administração precoce dos bisfosfonatos (BP) após o tratamento cirúrgico de fraturas, e deram recomendações sobre quando os BP devem ser utilizados. Os BP são amplamente utilizados na profilaxia e no tratamento da osteoporose. No entanto, a administração precoce de BP após o reparo cirúrgico de uma fratura pode limitar a capacidade de reserva do osso para sua cicatrização. Dez estudos com 2888 pacientes foram incluídos. Quatro ensaios usaram o alendronato, três estudos utilizaram o ácido zoledrônico, dois estudos utilizaram o risedronato e um ensaio usou o etidronato. A administração precoce de BP foi considerada menos de 3 meses após a cirurgia. Os pacientes tratados com BP, não apresentaram diferenças significativas nos tempos de cura radiológica das fraturas em comparação com os pacientes do grupo controle. Também, não houve diferenças significativas na taxa de atraso ou não consolidação da consolidação da fratura. No entanto, a densidade mineral óssea (DMO) do quadril total melhorou significativamente após 12 meses da terapia medicamentosa e os marcadores de remodelação óssea mostraram benefício, nos pacientes do grupo de estudo. A administração precoce de BP após a cirurgia não pareceu retardar o tempo de cura da fratura tanto radiológica como clinicamente. Além disso, de acordo com as mudanças na DMO e nos marcadores de remodelação óssea, a eficácia antirreabsortiva da terapia medicamentosa administrada imediatamente após o reparo cirúrgico, deve afetar positivamente a taxa de fraturas subsequentes.²⁵

Neste outro estudo, de 2017, os autores avaliaram a utilização do ácido zoledrônico (ZOL) na consolidação de fraturas em pacientes osteoporóticos com fratura intertrocanterica, baseada na avaliação radiológica, e estudaram as correlações entre a gravidade da osteoporose, idade, sexo e tempo de união da fratura. Foi realizado em 43 pacientes em um centro de atendimento terciário, o grau da osteoporose dos pacientes foi documentado usando o exame de absorciometria de raios X de dupla energia. Uma dose única de injeção do ZOL 5 mg, foi administrada por via intravenosa, em todos os pacientes após a fixação da fratura durante a internação hospitalar. O acompanhamento dos pacientes foi feito em 1, 3 e 6 meses após a cirurgia até a união da fratura ser observada radiologicamente. A idade média dos pacientes incluídos no estudo foi de $71,27 \pm 11,48$ e a DMO média foi de $-4,58 \pm 1,42$. Todas as fraturas consolidaram no 6 mês de seguimento, sendo semelhante à taxa de união em comparação com a literatura. As correlações entre gênero, DMO, idade e tempo de união foram calculadas, e todos os valores obtidos apresentaram correlação muito baixa e os valores de todas as variáveis não foram significativas. A terapia com bisfosfonatos não afetou a consolidação da fratura radiologicamente, e nenhuma correlação entre a gravidade da osteoporose, idade, sexo e tempo necessário para a consolidação da fratura foi considerada significativa.²⁶

Os efeitos adversos, osteonecrose de mandíbula (ONM) e fratura femoral atípica, da terapêutica com bisfosfonatos em longo prazo serão demonstrados nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6 – Bisfosfonatos e ONM.

OSTEONECROSE DE MANDÍBULA (ONM)

- Exposição de osso da mandíbula, maxila ou ambos que persiste por mais de 8 semanas na ausência de radiação ou metástase na região
- Associação Americana de Dentistas – Recomendações
 - Terapia com anti-reabsortivos se associam com discreto aumento no risco ONM: 0,1%
 - Não há evidências para recomendar dosagem de marcadores bioquímicos (CTx-1) como preditor ONM
 - A descontinuação do bisfosfonato não elimina o risco de desenvolver ONM
 - Não há evidências que interrupção dos anti-reabsortivos antes de um procedimento dentário previna o aparecimento ONM

Tabela 7 – Bisfosfonatos e FAF.

FRATURAS ATÍPICAS FEMORAIS (FAF)

- Evento de baixa incidência, raro
- Incidência: 02 casos por 100 mil/ano (após dois anos)
- aumentando para 78 casos por 100 mil tratados/ano (após oito anos)
- Na terapêutica com bisfosfonatos (BF), previne-se mais fraturas típicas em relação ao desenvolvimento de uma fratura atípica
- O benefício do tratamento com BF supera o risco
- Considerar risco dos BF no uso por mais 05 anos
- Férias terapêutica ("Drug Holiday"): necessária devido a redução do turnover ósseo
 - BF Oral: avaliar em 05 anos
 - BF Endovenoso: avaliar em 03 anos
 - Baixo risco de fratura: férias por 02 a 03 anos
 - Alto risco de fratura: manter BF Oral por 10 anos / manter BF Endovenoso por 06 anos

O autor Dobnig H, em uma revisão bibliográfica de 2004, descreveu a eficácia da teriparatida (rhPTH (1-34)), um formador ósseo, com formulação recombinante do hormônio da paratireoide, o paratormônio (PTH), consistindo dos primeiros 34 aminoácidos da região N-terminal. Estudos pré-clínicos, assim como em humanos, mostraram aumentos na massa óssea trabecular e cortical com melhorias subsequentes na microestrutura óssea e na espessura cortical. A dose diária subcutânea de teriparatida 20 mcg diminuiu a ocorrência de novas fraturas vertebrais em mulheres caucasianas (70 anos de idade) em 65%, num grande ensaio randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Fraturas de moderada a grave ou múltiplas fraturas vertebrais poderiam ser reduzidas em 90% e 77%, respectivamente. Houve também um efeito benéfico significativo em novas fraturas não vertebrais (-35%) até o final do período de tratamento de 21 meses. A redução nas fraturas não vertebrais tornou-se evidente após aproximadamente 8 a 12 meses de tratamento. Estudos menores em homens com baixa massa óssea mostraram efeitos semelhantes sobre a densidade mineral óssea e alterações nos marcadores de remodelação óssea quando comparados com os resultados obtidos em mulheres pós-menopáusicas. Dados sugerem que a teriparatida é melhor administrada em monoterapia e não em combinação com um bisfosfonato. O tratamento prévio com bisfosfonatos também é provável que diminua o potencial anabólico ósseo da teriparatida. A fim de preservar

a massa óssea adquirida durante o período recomendado de tratamento de 18 a 24 meses, a medicação antirreabsortiva deve ser prescrita após o tratamento com teriparatida. Estudos não mostraram efeitos colaterais graves relacionados ao PTH. A hipercalcemia é usualmente leve e transitória e é pouco provável que o risco de osteossarcoma relatado em estudos de toxicologia em ratos seja preditivo de um risco similar em humanos. A teriparatida tem alto custo e seu uso deve ser limitado a pacientes com formas mais graves de osteoporose, geralmente, com presença ou história de uma ou mais fraturas, pelo alto risco desses pacientes à fraturas subsequentes.²⁷

Nesta revisão de 2016, os autores abordaram as opções de tratamentos existentes para osteoporose na pós-menopausa. Foram discutidos os benefícios potenciais de novos compostos em desenvolvimento. Apesar dos avanços recentes, ainda há limitações com todos os medicamentos disponíveis, principalmente no que diz respeito à adesão ao tratamento, eficácia na prevenção de fraturas não-vertebrais e eventos adversos em longo prazo dos esquemas antirreabsortivos. Além disso, os análogos do paratormônio são os únicos compostos disponíveis capazes de estimular a formação óssea, mas com uma janela anabólica restrita não superior a 2 anos. De interesse, os avanços mais recentes na biologia óssea identificaram novos alvos para o desenvolvimento de drogas com uma atividade mais potente e seletiva em osteoclastos ou osteoblastos, tornando possível dissociar a formação óssea da reabsorção óssea.²⁸

Neste estudo recente, de 2018, teve como objetivo descrever os resultados clínicos em pacientes prescritos com teriparatida que foram acompanhados por 18 meses após a interrupção do medicamento. O estudo observacional, European Extended Forsteo® Observational Study (ExFOS), analisou a incidência de fraturas clínicas em intervalos de 6 meses. As alterações de dor nas costas (escala visual analógica) e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL - EQ-5D questionnaire) foram analisadas usando modelos mistos para medidas repetidas. Os pacientes foram analisados independentemente do tempo que utilizaram a teriparatida. Dos 1531 pacientes analisados (90,7% do sexo feminino, média de idade: 70,3 anos), 76 (5,0%) nunca receberam teriparatida. A duração média do tratamento foi de 23,6 meses. Os índices de fratura clínica diminuíram em 47% no período de tratamento de 12 a 18 meses ($p = 0,013$) em comparação com o primeiro período de 6 meses, sem redução estatisticamente significativa no intervalo de 18 a 24 meses. A taxa de fratura clínica permaneceu estável durante os 18 meses pós-teriparatida, quando aproximadamente 98% dos pacientes tomaram medicação para osteoporose (51% bisfosfonatos). Fraturas vertebrais clínicas foram reduzidas a cada período de tempo em comparação com os primeiros 6 meses. Os escores médios de dor lombar diminuíram e os escores de

qualidade de vida aumentaram significativamente no ExFOS. Em um cenário clínico da vida real, o risco de fraturas clínicas declinou durante 24 meses de tratamento com a teriparatida e essa redução foi mantida 18 meses após a interrupção da medicação.²⁹

No estudo, Eficácia da troca de teriparatida para bisfosfonato ou denosumabe, não houve consenso sobre um tratamento ideal após a teriparatida diária (TPTD). Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, aberto, de 12 meses para investigar a eficácia do tratamento de acompanhamento após a TPTD em pacientes japoneses. Trezentos pacientes foram incluídos neste estudo. Os pacientes receberam bisfosfonato oral (PA) incluindo alendronato (ALN; 35 mg / semana) e minodronato (MINO; 50 mg / mês) ou denosumabe subcutâneo (60 mg / 6 meses). A principal medida de eficácia foi a densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar (LS) e no colo do fêmur (NF). A DMO na LS aumentou $1,3 \pm 5,1\%$ nos subgrupos do ALN, $0,5 \pm 4,6\%$ nos subgrupos do MINO e $4,3 \pm 3,5\%$ nos subgrupos do denosumabe. A DMO no NF aumentou em $0,7 \pm 4,6\%$ nos subgrupos ALN, $0,2 \pm 4,6\%$ nos subgrupos MINO e $1,4 \pm 3,4\%$ nos subgrupos de denosumabe. Aumentos na DMO na LS foram significativamente maiores no subgrupo denosumabe do que nos subgrupos de PA. Não houve diferenças significativas no aumento da DMO FN entre os três subgrupos. Aumentos na DMO na LS foram significativamente maiores no subgrupo denosumabe do que nos subgrupos de PA, enquanto os aumentos da DMO no FN não foram significativos. O tratamento com denosumabe foi mais efetivo no aumento da DMO, tendo maior benefício potencial na prevenção de fraturas. Os autores consideraram que mais pesquisas são necessárias para determinar o tratamento ideal após TPTD.³⁰

Os estudos que examinam a eficácia real das terapias medicamentosas para osteoporose ainda mostram limitações e dificuldades na indicação da terapêutica mais adequada. Foi demonstrado que as terapias na osteoporose reduzem a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. No entanto, informações sobre a eficácia real dessas terapias são limitadas. Ocorreu a redução do risco de fratura em mulheres mais velhas, pós-menopausadas, tratadas com terapias para osteoporose. Utilizando as afirmações do Medicare, identificamos 1.278.296 de mulheres com idade ≥ 65 anos tratadas com ácido zoledrônico, bisfosfonatos orais, denosumabe, teriparatida e raloxifeno. As taxas de incidência de fraturas antes e após o início do tratamento foram descritas para compreender o perfil de risco de fratura do paciente e a eficácia da redução da fratura de cada terapia foi avaliada. As taxas de incidência de fraturas aumentaram durante o período que antecedeu o

início do tratamento e foram mais altas no período de 3 meses mais proximal ao início do tratamento. As taxas de incidência de fraturas após o início do tratamento foram significativamente menores do que antes do início do tratamento. Comparado com o período pré-índice de 12 meses, houve reduções nas fraturas vertebrais clínicas para o denosumabe (45%), ácido zoledrônico (50%), bisfosfonatos orais (24%) e teriparatida (72%) durante os 12 meses subsequentes. Em resumo, reduções na incidência de fraturas ao longo do tempo foram observadas em coortes de pacientes tratados com terapias para osteoporose.³¹ Na Tabela – 8, temos o resumo e mais informações sobre a teriparatida.³⁵

Tabela 8 – Teriparatida: Formador de massa óssea.

- Melhor escolha para o tratamento da osteoporose grave

- Idade acima 70 anos / T-Score menor ou igual - 3,0 / Múltiplas fraturas por fragilidade
- Fraturas ou perda em DMO no uso de anti-reabsortivos

- Efeito no ganho de DMO é de 18 meses: utilizar no máximo por 24 meses

- Uso único na vida – Avaliar Janela Terapêutica: melhor momento de sua utilização
- Necessita dar continuidade do tratamento: Denosumabe – Ácido Zoledrônico

Contra-indicação

- Doença de Paget - Antecedente de Câncer Ósseo ou Radioterapia
- Fosfatase alcalina ou PTH elevados sem causa definida - Hiperparatiroidismo Primário não tratado População Pediátrica ou Gestação

Por fim, abordaremos o ranelato de estrôncio que tem uma ação mista, sendo um antirreabsortivo com ação formadora óssea.³⁶ A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu sua revisão sobre a eficácia e segurança do ranelato de estrôncio, produzido pela companhia farmacêutica Servier, sob os nomes de marca Protelos® e Osseor®, na Europa, e Protos® no Brasil. Recomendou restrições no uso do medicamento, reservando-o apenas para pacientes que não possam ser tratados com outros medicamentos aprovados para osteoporose, como os bisfosfonatos. Estas recomendações finais da Comissão de Produtos Médicos para Uso Humano (CHMP), da EMA, foram publicadas após revisão inicial da Comissão de Avaliação de Risco e Farmacovigilância (PRAC), a qual recomendava a suspensão do medicamento em razão de seu risco cardiovascular.

A CHMP concordou com a avaliação global da PRAC sobre os riscos do ranelato de estrôncio, até porque ambas as comissões trabalharam em estreita colaboração. Contudo, considerou que, para pacientes sem alternativa de tratamento, cuidados e monitoramento regulares para excluir doença cardiovascular são suficientes para reduzir o risco identificado pela PRAC, de tal forma que estes pacientes podem continuar a ter acesso ao medicamento. A CHMP ainda observou que os dados do estudo considerado mostraram efeito benéfico na prevenção de fraturas, inclusive em pacientes com alto risco para este desfecho. Além disso, os dados disponíveis não mostraram evidência de aumento de risco cardiovascular com ranelato de estrôncio em pacientes que não tinham história de problemas cardíacos ou circulatórios. A CHMP considerou que o risco cardiovascular em pacientes tratados com ranelato de estrôncio pode ser controlado, restringindo-se seu uso àqueles sem história de problemas cardíacos e circulatórios, para os quais o uso de outros medicamentos aprovados para o tratamento de osteoporose seja inviável. Além disso, os pacientes tratados com ranelato de estrôncio devem ser assistidos e monitorados, regularmente, a cada 6 a 12 meses. A Comissão concluiu que, em razão dos benefícios observados na prevenção de fraturas em pacientes com alto risco, os medicamentos contendo ranelato de estrôncio devem permanecer como uma opção para pacientes sem história de doença cardiovascular que não possam utilizar outros medicamentos. A PRAC continuará o monitoramento da segurança do ranelato de estrôncio e da efetividade das medidas de minimização de risco por longo prazo. Recomendações aos profissionais da saúde: 1 - O ranelato de estrôncio deve ser usado apenas para tratar osteoporose grave em mulheres que estejam na pós-menopausa e em homens com alto risco de fratura, para os quais o uso de outros medicamentos aprovados para o tratamento de osteoporose não seja possível em razão de, por exemplo, contraindicações ou intolerância; 2 - O ranelato de estrôncio não deve ser usado em pacientes com doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, ou naqueles com hipertensão não controlada; isto se aplica à condição clínica atual ou evento passado; 3 - Os médicos devem fundamentar a decisão de prescrever ranelato de estrôncio com avaliação dos riscos para cada paciente. O risco de um paciente desenvolver doença cardiovascular deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento e, subsequentemente, a cada 6 a 12 meses; 4 - O ranelato de estrôncio deve ser interrompido se o paciente desenvolver doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular, ou se apresentar hipertensão sem controle; 5 - Os médicos devem reavaliar os pacientes que estejam em tratamento com ranelato de estrôncio, conforme necessidade. Esta recomendação final da EMA sobre o uso

de ranelato de estrôncio foi fundamentada em uma análise de dados combinados de estudos randomizados envolvendo cerca de 7.500 mulheres na pós-menopausa, com osteoporose. Os resultados mostraram um aumento no risco de infarto do miocárdio com ranelato de estrôncio quando comparado a placebo (1,7% versus 1,1%), e um aumento no risco de eventos tromboembólicos (1,9% versus 1,3%). Os dados disponíveis não mostram evidência de aumento do risco cardiovascular em pacientes sem doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular (condição clínica atual ou evento passado) ou naqueles sem hipertensão não controlada. Com relação aos benefícios, os dados sobre eficácia mostraram efeito preventivo na incidência de fraturas, inclusive em pacientes com alto risco de fratura.³² Na Tabela – 9, temos as considerações sobre o ranelato de estrôncio.³⁶

Tabela 9 – Características do Ranelato de Estrôncio.

Ação Mista: Anti-reabsortivo e formador

- Agência Europeia de Medicamentos (EMA-2014)
 - Considerou risco cardiovascular restringindo seu uso:
 - Osteoporose grave: mulheres pós-menopausa e homens, com alto risco de fratura
 - Pacientes sem história de problemas cardíacos e circulatórios
 - Avaliar risco de desenvolver doença cardiovascular: antes do tratamento e acompanhamento a cada 6 e 12 meses
 - Considerado 2ª linha no tratamento de osteoporose
- Comunicado de Descontinuação de Produto – Laboratórios Servier do Brasil: comunica que o ranelato de estrôncio será descontinuado definitivamente por razões exclusivamente comerciais
 - Previsão de atender o mercado até o 1º trimestre de 2018. Depois somente manipulado.

CONCLUSÃO

A revisão da literatura mostrou que precisamos do diagnóstico adequado da osteoporose, detalhando a história clínica, realizando os exames complementares de densitometria óssea e metabolismo ósseo para descartar possíveis causas secundárias. Na indicação e escolha do fármaco, devemos avaliar a janela terapêutica, definindo o melhor momento para utilização do medicamento mais adequado para cada paciente, considerando sua contra-indicação e possíveis complicações. A patologia necessita de um acompanhamento e tratamento contínuo, para prevenir e diminuir o risco de fraturas, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. European Medicines Agency. Questions answers on the review of calcitonin-containing medicines. Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC. EMA/476001/2012, July 2012.
2. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat. 2001 Jan;65(2):125-34.
3. Johnell O, Cauley JA, Kulkarni PM, Wong M, Stock JL. Raloxifene reduces risk of vertebral fractures [corrected] in postmenopausal women regardless of prior hormone therapy. J Fam Pract. 2004 Oct;53(10):789-96.
4. D'Amelio P, Isaia GC. The use of raloxifene in osteoporosis treatment. Expert Opin Pharmacother. 2013 May;14(7):949-56.
5. Cummings SR, San Martin J, McClung SR, Siris ES, Eastell R, Reid IV, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.
6. Scotland G, Waugh N, Royle P, McNamee P, Henderson R, Hollick R. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women: a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics. 2011 Nov; 29(11):951-61.
7. Chitre M, Shechter D, Grauer A. Denosumab for treatment of postmenopausal osteoporosis. Am J Health Syst Pharm. 2011 Aug 1;68(15):1409-18.
8. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2012 Jan;23(1):317-26.
9. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Gueñabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone. 2017 Dec;105:11-17.
10. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2018 Jul;179(1):R31-R45.
11. Lau AN, Wong-Pack M, Rodjanapiches R, Ioannidis G, Wade S, Spangler L, et al. Occurrence of Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologics and Denosumab Observed in a Clinical Setting. J Rheumatol. 2018 Feb;45(2):170-176.
12. Swart KMA, van Vilsteren M, van Hout W, Dra E, van der Zwaard BC, van der Horst HE, et al. Factors related to intentional non-initiation of bisphosphonate treatment in patients with a high fracture risk in primary care: a qualitative study. BMC Fam Pract. 2018 Aug 23;19(1):141.
13. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res. 2005 Aug;20(8):1315-22.
14. Adami S, Idolazzi L, Rossini M. Evidence of sustained vertebral and nonvertebral antifracture efficacy with ibandronate therapy: a systematic review. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2011 Apr;3(2):67-79.
15. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.
16. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Clin Ther. 2010 Mar; 32(3):426-36.
17. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian G, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med. 2013 Jan;126(1):13-20.
18. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. Can Fam Physician. 2014 Apr; 60(4):324-33.
19. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther. 2007 Aug; 29(8):1548-58.
20. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2007 Oct; 22(10):1479-91.
21. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar Jr, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2011 Nov;142(11):1243-51.
22. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016 Jan; 31(1):16-35.

23. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb; 27(2):243-54.
24. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015 May; 30(5):934-44.
25. Li YT, Cai HF, Zhang ZL. Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2015 Feb;26(2):431-41.
26. Hayer PS, Deane AK, Agrawal A, Maheshwari R, Juyal A. Effect of zoledronic acid on fracture healing in osteoporotic patients with intertrochanteric fractures. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017 Jan-Mar;7(1):48-52.
27. Dobnig H. A review of teriparatide and its clinical efficacy in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 May;5(5):1153-62.
28. Gennari L, Rotatori S, Bianciardi S, Nuti R, Merlotti D. Treatment needs and current options for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Jun;17(8):1141-52.
29. Napoli N, Langdahl BL, Ljunggren Ö, Lespessailles E, Kapetanios G, Kocjan T, et al. Effects of Teriparatide in Patients with Osteoporosis in Clinical Practice: 42-Month Results During and After Discontinuation of Treatment from the European Extended Forsteo® Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int*. 2018 Jun;16
30. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *JBMR Plus*. 2018 Sep; 2(5):289-294.
31. Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, Feudjo MT, Sprafka JM, Zhou J, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos*. 2018 Mar;13(1):33.
32. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. EMA/84749/2014, 21 February 2014.
33. Comunicado de Descontinuação de Produto – Protos®. Laboratórios Servier do Brasil – 20170721.
34. Novartis. Bula do medicamento Miacalcic® Spray Nasal.
35. Lilly. Bula do medicamento Forteo®.
36. Servier. Bula do medicamento Protos®.