



RELATO DE CASO

IMPACTO DOS MEDICAMENTOS ANTI-OSTEOPORÓTICOS
SOBRE A MORTALIDADE PÓS FRATURA DE QUADRIL

IMPACT OF ANTI-OSTEOPOROTIC MEDICATIONS ON POST-HIP FRACTURE MORTALITY

Jéssica de Assis Bispo¹, Thiago Carvalho Barreto¹, Vinícius Martins Rocha Vaz¹,
Tharley Barbosa Rodrigues¹, Frederico Barra de Moraes¹

Resumo

As fraturas de quadril, frequentemente associadas à osteoporose, são lesões graves que produzem altas taxas de perda de mobilidade e de qualidade de vida, com mortalidade de até 40% em 1 ano. A partir dessa problemática, investigamos se o uso de medicações anti osteoporóticas (bifosfonatos, denosumab, teriparatida, moduladores de receptores de estrogênio, vitamina D, cálcio, ibandronato) são capazes de reduzir a mortalidade pós fratura de quadril e se há diferenças no desempenho de diferentes drogas sobre a sobrevida. Foram revisadas pesquisas com encontrado que essas drogas, sobretudo o ácido zoledrônico, aumentam a sobrevida desses pacientes por fatores biológicos além da prevenção de novas fraturas. Esse efeito, entretanto, varia segundo outros fatores, como o modelo de cuidados em saúde, adesão ao tratamento e duração da terapia. Medicamentos injetáveis também se mostraram mais redutores de mortalidade comparados aos orais, porém não se pode afirmar que há uma superioridade farmacológica, uma vez que os pacientes em uso de drogas injetáveis tendem a ter mais adesão e duração de tratamento.

Descritores: Medicamentos; Osteoporose; Fratura de quadril.

Abstract

Hip fractures, often associated with osteoporosis, are serious injuries that result in high rates of loss of mobility and quality of life, with mortality rates of up to 40% within one year. In light of this issue, we investigated whether the use of anti-osteoporotic medications (bisphosphonates, denosumab, teriparatide, selective estrogen receptor modulators, vitamin D, calcium, ibandronate) can reduce post-hip fracture mortality and if there are differences in the performance of different drugs on survival. Reviewed studies found that these drugs, especially zoledronic acid, increase the survival of these patients through biological factors beyond the prevention of new fractures. However, this effect varies according to other factors, such as the healthcare model, adherence to treatment, and duration of therapy. Injectable medications also showed greater mortality reduction compared to oral medications, but it cannot be stated that there is pharmacological superiority, as patients using injectable drugs tend to have better adherence and longer treatment durations.

Keywords: Drugs; Osteoporosis; Hip fracture.

¹Liga do Trauma da Faculdade de Medicina da UFG.



INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença esquelética crônica caracterizada por uma baixa densidade mineral óssea e redução da qualidade do tecido ósseo como consequência de alterações na sua microarquitetura, que resultam em risco aumentado para fraturas por fragilidade (GONZÁLEZ-QUEVEDO et al., 2022). O perfil silencioso da doença também configura um grande problema, já que ela constantemente não é notada até a ocorrência de uma fratura. (HAMDY, 2010) Atualmente, a osteoporose configura um dos principais desafios de saúde pelo mundo e, com o envelhecimento da população, projeções indicam piora da situação com aumento do fardo econômico causado pela doença nos próximos anos (STRÖM et al., 2020).

A principal consequência clínica da osteoporose é a fratura por fragilidade, que é bastante frequente e estima-se que após os 50 anos de idade, 40% das mulheres e 13% dos homens brancos irão sofrer uma fratura osteoporótica (HAMDY, 2010). As fraturas osteoporóticas de quadril apresentam elevada incidência com aproximadamente 2 milhões de novos casos por ano (TAI et al., 2020) e são especialmente graves devido a sua associação com altas taxas de mortalidade e custos elevados de hospitalização, além de sua relação com perda de qualidade de vida, redução de mobilidade, limitação funcional e complicações em pós-operatório (GONZÁLEZ-QUEVEDO et al., 2024).

A taxa de mortalidade de pessoas que sofreram fratura no quadril é elevada, de 20% a 40% não sobrevivem ao primeiro ano após a lesão (TAI et al., 2020). Mesmo com cuidado adequado focado na prevenção de novas fraturas e seguindo o modelo Fracture Liaison Service, a taxa de mortalidade em 1 ano ainda foi de 19,8% (GONZÁLEZ-QUEVEDO et al., 2022).

Os medicamentos anti-reabsortivos, por sua vez, atuam inibindo a ação dos osteoclastos, diminuindo assim as unidades de remodelação. Por consequência, eles aumentam a massa óssea e reduzem os causadores de estresse, contribuindo para evitar fraturas (GONZÁLEZ MACÍAS et al., 2022). As principais medicações anti-reabsortivas são os bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico/zoledronato), o denosumabe, além da teriparatida, que atua estimulando a produção de tecido ósseo. Os estimuladores de receptores de estrogênio e os suplementos de cálcio e vitamina D também podem ser utilizados no tratamento da osteoporose (TAI et al., 2020).

Entretanto, em vista da alta mortalidade por todas as causas após fratura de quadril e do frequente receio de equipes médicas em receitarem anti-reabsortivos no pós-operatório imediato dessa lesão (VAN DEN BERGH et al., 2024), é preciso analisar se os anti-osteoporóticos podem aumentar a sobrevida desses pacientes e, além disso, se diferentes medicamentos têm diferentes impactos sobre a mortalidade (TAI et al., 2020).

OBJETIVOS

O principal objetivo desta revisão sistemática é avaliar quais medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose possuem evidências significativas de redução da mortalidade pós-fratura de quadril. Este objetivo é de grande relevância científica, pois identificar tratamentos eficazes pode melhorar substancialmente os desfechos clínicos de pacientes

osteoporóticos. Além disso, como objetivo secundário, pretende-se comparar a eficácia de diferentes classes de medicamentos na redução da mortalidade pós-fratura de quadril. Essa análise comparativa busca identificar os tratamentos que oferecem maior benefício em termos de sobrevivência, proporcionando dados valiosos para a otimização das estratégias terapêuticas na prática clínica.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão sistemática de literatura, um tipo de pesquisa realizada de forma estratégica, que possibilita a síntese de diversos artigos e permite tirar conclusões sobre o impacto dos medicamentos anti-osteoporóticos sobre a mortalidade pós-fratura de quadril.

Dessa forma, foi concluída que a pergunta norteadora desta revisão é: Quais medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose têm evidências significativas de

redução na mortalidade após fratura de quadril? A produção desta revisão de literatura seguiu alguns passos, sendo eles: 1) identificação do tema a ser desenvolvido; 2) seleção da pergunta norteadora; 3) pesquisa em bases de dados estudos virtuais; 4) avaliação dos estudos encontrados, interpretação e apresentação dos resultados. Em relação à pesquisa bibliográfica realizada em junho de 2024, os autores utilizaram descritores de estudo conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: “Medicamentos”, “Osteoporose” e “Fratura de quadril”, que foram combinados pelo operador booleano AND, resultando na seguinte combinação: (*Drugs AND Osteoporosis AND Hip fracture*). Outrossim, alguns critérios de inclusão e exclusão foram definidos para selecionar os estudos produzidos entre 2019 e 2024, sendo estes: publicados dentro de um intervalo de 5 anos; textos completos e gratuitos disponíveis no PubMed e Periódico CAPES; textos publicados em português e inglês que respondessem à pergunta de pesquisa; foram excluídos artigos não originais e teses de doutorado, além dos estudos que não estavam relacionados ao tema. Após extensa análise dos títulos e resumos, foram selecionados 5 artigos, levando em consideração a sua relevância ao tema. Essa busca foi representada de acordo com a Figura 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão de González Macías e Olmos Martínez (2022) analisou diferentes estudos acerca do uso de aminobisfosfonatos no tratamento da osteoporose, destacando medicamentos como o alendronato e o zoledronato. A priori, o trabalho sugere que, ao prevenir fraturas, esses medicamentos também podem reduzir a mortalidade. Entretanto, a revisão destaca o estudo HORIZON-RFT, que acompanhou pacientes com fratura de quadril que fizeram uso de ácido zoledrônico intravenoso a 5mg anual, iniciando o tratamento em até 90 dias após a lesão. O resultado encontrado foi que, além de reduzir em 30% a incidência de novas fraturas, essa conduta reduziu em 28% a mortalidade em 5 anos na população estudada, apontando para uma relação direta entre o uso do ácido zoledrônico e a redução de mortalidade pós fratura de quadril. (GONZÁLEZ MACÍAS; OLMOS MARTÍNEZ, 2022)



BUSCA DE ARTIGOS

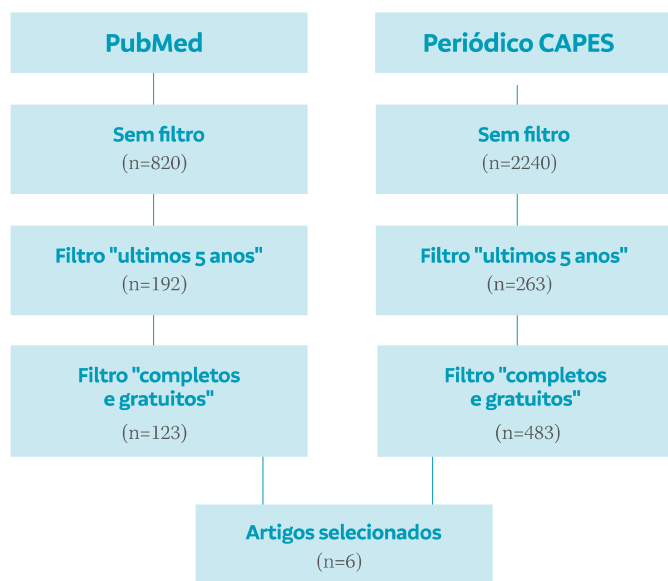


Figura 1. Métodos utilizados para a busca e seleção dos estudos a serem analisados.

Gonzalez-Quevedo (2022, 2024) acompanhou um grupo de pacientes durante 3 anos e correlacionou o tratamento medicamentoso e o modelo de cuidado em saúde aos desfechos clínicos de mortalidade e novas fraturas, havendo publicação dos resultados em 2022 e em 2024. O modelo em questão é o FLS (*Fracture Liaison Service*), que consiste em uma modalidade de cuidado holístico focado em prevenir novas fraturas. Foi constatado que o grupo de pacientes que receberam tratamento medicamentoso com bifosfonatos orais, teriparatida ou denosumabe associado ao FLS tiveram maior sobrevida em 2 anos comparado a todos os que não receberam FLS (com ou sem medicações anti-osteoporóticas), com hazard ratio (HR) de 0.60 (0.45–0.81) no primeiro ano e 0.75 (0.59–0.96) no segundo ano (GONZÁLEZ-QUEVEDO et al., 2022). Entre os pacientes que não receberam FLS, os submetidos a tratamento medicamentoso com bifosfonatos, denosumab ou teriparatida também tiveram maior sobrevida em 3 anos. O estudo destaca também que mesmo os pacientes com baixa adesão ao tratamento tiveram maior sobrevida comparado aos que não utilizaram tratamento algum. Esses resultados sugerem que, ainda que o modelo de cuidado tenha impacto na mortalidade, a terapia com drogas anti reabsortivas é basilar. Vale destacar ainda que os pacientes com FLS tiveram mais adesão ao tratamento que os que receberam o modelo convencional de cuidado (30.2% vs 51,7%)(GONZÁLEZ-QUEVEDO et al., 2024).

O autor Strom (2022), em um estudo retrospectivo observacional, trouxe o foco para o tratamento de osteoporose em mulheres acima de 80 anos, grupo esse sub-representado em ensaios clínicos. O estudo sugere que a eficácia das medicações anti reabsortivas em mulheres >80 anos é similar ao uso em pacientes mais jovens. Destaca-se a comparação entre mulheres desse grupo que, após fratura de quadril, foram tratadas com

vitamina D/cálcio e as que receberam medicação anti reabsortiva. O último grupo teve 50% menos mortalidade que o primeiro.

O estudo de TAI et al. (2020) analisou pacientes com fratura de quadril, dos quais parte recebeu tratamento medicamentoso (bifosfonatos orais, zoledronato, denosumabe, ibandronato, raloxifeno ou bazedoxifeno) e outra não recebeu qualquer droga. Os resultados apontam para um impacto positivo das medicações sobre a mortalidade geral em 9 anos e também constatou diferenças no impacto de cada medicação na sobrevida. O uso de moduladores de receptores de estrogênio (raloxifeno e bazedoxifeno) não demonstrou nenhuma redução de mortalidade comparado ao grupo sem medicações, com HR 0.95; 95% CI, 0.89–1.01; $p = 0.1$). Já os bifosfonatos e o denosumab tiveram a maior redução de mortalidade, com HRs de 0.81 (95% CI, 0.78–0.84; $p < 0.0001$) para os bifosfonatos orais (alendronato e risedronato), 0.76 (95% CI, 0.67–0.86; $p < 0.0001$) para o ibandronato, 0.70

(95% CI, 0.64–0.76; $p < 0.0001$) para o ácido zoledrônico e 0.64 (95% CI, 0.60–0.68, $p < 0.0001$) para o denosumabe. Entre os bifosfonatos, o zoledronato intravenoso teve melhor desempenho que os de uso oral (HR 0.89; 95% CI, 0.82 -- 0.97; $p < 0.0066$). Por sua vez, o denosumabe subcutâneo foi ligeiramente mais eficaz que o zoledronato (HR 0.94; 95% CI, 0.85–1.03, $p < 0.1868$), entretanto essa diferença não alcança significância estatística. Esses padrões se mantiveram mesmo excluindo excluindo pacientes com refraturas, demonstrando que a prevenção de novas lesões não é o único mecanismo de redução de mortalidade dessas drogas.

A Diretriz Multidisciplinar holandesa para Osteoporose e Prevenção de Fraturas (VAN DEN BERGH et al) aponta que no Reino Unido 88,3% dos pacientes com fratura de quadril não tomavam nenhum antiosteoporótico antes da lesão e apenas 50% deles recebem alta hospitalar com prescrição de anti reabsortivos, enquanto os demais têm dificuldade em receber medicação adequada ambulatorialmente, seja por descontinuação do acompanhamento ou por questões como o acesso limitado a densitometrias. Essa sub prescrição é atribuída ao receio infundado de que o uso desses medicamentos no pós operatório imediato atrapalhe a regeneração do osso fraturado, entretanto não há evidências consistentes de que isso aconteça e, na outra ponta da balança, o tratamento vem se mostrando eficaz em reduzir mortalidade e refraturas. (VAN DEN BERGH et al., 2024)(GONZÁLEZ-QUEVEDO et al., 2022). Baseada nessa observação e na redução de mortalidade constatada no estudo HORIZON-RFT, a Diretriz Multidisciplinar para Osteoporose e Prevenção de Fraturas recomenda que todos os pacientes com mais de 75 anos que apresentem fratura de quadril sejam tratados imediatamente com ácido zoledrônico independentemente dos resultados de densitometrias. Já para pacientes com menos de 75 anos de idade, a recomendação é prosseguir com o Fracture Liaison Service, realizando densitometria, avaliação do risco de quedas, análise de fraturas vertebrais, investigação da osteoporose e, então, avaliar se o paciente pode se beneficiar com o uso de zoledronato.

Esses estudos mostram uma forte relação entre o uso de medicação anti-reabsortiva e a redução da mortalidade após uma fratura de quadril, entretanto esse fenômeno não pode ser atribuído a somente um mecanismo.



Um fator que pode contribuir para esse efeito é a redução do risco de novas fraturas que ocorre com a melhora da densidade óssea no tratamento medicamentoso (GONZÁLEZ MACÍAS et al., 2022), entretanto esse não parece ser o único mecanismo, uma vez que estudos obtiveram expressiva redução de mortalidade mesmo desconsiderando refraturas e encontraram redução de apenas 8% com a prevenção de fraturas isoladamente (TAI et al., 2020).

Outro fator relevante para a redução da mortalidade é a adesão ao tratamento. Nos estudos com a aplicação do *Fracture Liaison Service* se concluiu que o aumento de sobrevida nesses pacientes se deve, em parte, a eles terem mais adesão e sofrerem menos subprescrição de anti-reabsorptivos. Também há evidência de que tratamentos mais prolongados estão relacionados a maior sobrevida, enquanto tratamentos inconstantes ou incompletos têm redução submáxima de mortalidade. Entretanto, mesmo os pacientes com baixa adesão ainda têm menor mortalidade que aqueles sem tratamento algum, novamente demonstrando que o efeito dessas drogas na sobrevida é multifatorial (GONZÁLEZ-QUEVEDO et al., 2024; TAI et al., 2020, VANDEN BERGH et al., 2024).

Ademais, são necessários mais estudos amplos para compreender se as medicações injetáveis se sobressaem às orais por razões de fato farmacológicas. Apesar de haver uma superioridade estatística, esse fenômeno pode ser explicado novamente pela adesão ao tratamento: medicações orais têm maior omissão de doses e tem até 40% de abandono em 1 ano, enquanto as injetáveis estão relacionadas a tratamentos prolongados e aplicações mais espaçadas e com menos omissão. Essa suposta superioridade dos medicamentos injetáveis pode ainda ser um “healthy adherer bias”, ou “viés do bom aderente”: efeito em que pessoas que aderem bem à terapias médicas tendem a ter melhores cuidados de saúde e, por isso, têm mortalidade geral reduzida. Esse possível viés foi estudado, porém concluiu-se que ele tem impacto muito limitado sobre o desempenho das drogas (TAI et al., 2020).

CONCLUSÃO

Medicamentos como alendronato e zoledronato são eficazes na redução da incidência de refraturas, o que está diretamente relacionado com a redução da mortalidade após uma fratura inicial. O uso de ácido zoledrônico intravenoso, por exemplo, mostrou uma diminuição significativa tanto na incidência de novas fraturas quanto na mortalidade em cinco anos.

Comparações entre diferentes classes de medicamentos evidenciam que bifosfonatos e denosumabe apresentam a maior redução na mortalidade, enquanto que moduladores de receptores de estrogênio não oferecem benefícios significativos nesse aspecto. O zoledronato intravenoso demonstrou maior eficácia em comparação aos bifosfonatos de uso oral. O denosumabe teve desempenho discretamente superior ao zoledronato, porém sem relevância estatística. No entanto, são necessários mais estudos para compreender se a superioridade das medicações injetáveis é devida a fatores farmacológicos ou à maior adesão ao tratamento, visto que medicações orais têm até 40% de abandono em um ano.

Adicionalmente, pacientes tratados com medicação anti-reabsorptiva tiveram uma mortalidade significativamente menor em comparação com aqueles tratados apenas com vitamina D e cálcio. Esses achados reforçam a superioridade das terapias com anti-osteoporóticos na redução da mortalidade pós-fratura de quadril.

Alguns estudos apontam para uma forte correlação entre o uso de medicação anti-reabsorptiva e a redução da mortalidade após uma fratura de quadril, entretanto é preciso investigar quais são os mecanismos envolvidos nesse fenômeno. Além dos fatores biológicos, o efeito dessas drogas na sobrevida é multifatorial. Também há evidências de que tratamentos mais prolongados estão relacionados à maior sobrevida, enquanto tratamentos inconstantes ou incompletos resultam em uma redução submáxima de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. GONZÁLEZ MACÍAS, J.; OLMOS MARTÍNEZ, J. M. Aminobisphosphonates: Reconsideration 25 years after their approval for the treatment of osteoporosis. *Medicina Clínica (English Edition)*, v. 159, n. 7, p. 336–343, 2022.
2. GONZÁLEZ-QUEVEDO, D. et al. A 2-year follow-up of a novel Fracture Liaison Service: can we reduce the mortality in elderly hip fracture patients? A prospective cohort study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, v. 33, n. 8, p. 1695–1702, 2022.
3. GONZÁLEZ-QUEVEDO, D. et al. Secondary osteoporosis prevention: three-year outcomes from a Fracture Liaison Service in elderly hip fracture patients. *Aging clinical and experimental research*, v. 36, n. 1, 2024.
4. HAMDY, R. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug design, development and therapy*, p. 321, 2010.
5. STRÖM, O. et al. Real-world effectiveness of osteoporosis treatment in the oldest old.
6. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, v. 31, n. 8, p. 1525–1533, 2020.
7. TAI, T.-W. et al. The impact of various anti-osteoporosis drugs on all-cause mortality after hip fractures: A nationwide population study. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 37, n. 8, p. 1520–1526, 2020.
8. VAN DEN BERGH, J. P. et al. The Dutch multidisciplinary guideline osteoporosis and fracture prevention, taking a local guideline to the international arena. *Archives of osteoporosis*, v. 19, n. 1, 2024.