



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

*Osteoporose: dos bisfosfonatos até aos
novos tratamentos promissores*

(Osteoporosis: from bisphosphonates to new promising therapies)

Pedro Alexandre Coelho Dias

Fevereiro'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

*Osteoporose: dos bisfosfonatos até aos
novos tratamentos promissores*

(Osteoporosis: from bisphosphonates to new promising therapies)

Pedro Alexandre Coelho Dias

Orientado por:

Prof. Dr. Mário Rui Guerreiro Mascarenhas

RESUMO

A prevalência da osteoporose está a aumentar no mundo devido ao envelhecimento populacional, tornando-se um encargo muito pesado para as sociedades, particularmente com as fraturas de fragilidade. Apesar de existirem fármacos estabelecidos há várias décadas, não existe uma terapêutica ideal a reduzir o risco de fraturas. Os diferentes efeitos adversos e ausência de certeza da eficácia a longo prazo levam à descontinuação frequente dos fármacos de 1ª linha pelos doentes. Todavia, existe uma constante necessidade de descobrir alternativas, especialmente nos doentes com risco grave de fraturas osteoporóticas. Os avanços na compreensão dos diferentes mecanismos de interação celular/molecular e particularmente na inibição de anticorpos específicos conduzem a novas descobertas com resultados promissores na redução do risco de fratura. Contudo, existe uma preocupação na comunidade científica sobre a sua segurança e mais estudos devem ser criados, com vista a produzir um fármaco eficaz a inibir a reabsorção óssea excessiva, ao mesmo tempo que tenha efeitos anabólicos duradouros. Esta revisão de literatura pretende sumarizar as atuais opções disponíveis para o tratamento da osteoporose, focando nas novas terapias emergentes aprovadas ou em aprovação nos Estados Unidos da América e Europa.

Abstract

The prevalence of osteoporosis is increasing worldwide with population ageing, becoming a heavy burden for societies, particularly with fragility fractures. Although the drugs established several decades ago are effective, there is no perfect treatment at lowering fracture risk. Adverse effects and lack of certainty in long term efficiency frequently lead to an earlier discontinuation of first-line drugs by the patients. There is urgency in discovering alternatives, especially in patients with severe osteoporotic fracture risk. Advances in the understanding of different cellular/molecular pathways and in inhibition of specific antibodies lead to new discoveries with promising results in reducing fracture risk. However, there is a concern among the scientific community about its safety and further research is needed with the aim of creating a drug capable of inhibiting excessive bone reabsorption while having long-lasting anabolic effects. This review intends to summarize the currently available options for the treatment of osteoporosis, focusing on the emerging therapies approved/under approval in the United States and Europe.

Palavras-chave: Osteoporose; fraturas; anti-reabsortivo; anabólico; tratamento; abaloparatide; romosozumab;

ABREVIATURAS

OMS, Organização Mundial de Saúde; **DMO**, densidade mineral óssea; **DGS**, Direção Geral de Saúde; **SPR**, Sociedade Portuguesa de Reumatologia; **IV**, via intravenosa; **DXA**, densitometria óssea; **BTM**, marcadores de remodelação óssea (*bone turnover markers*); **PINP**, propéptido procologéneo tipo 1 sérico (*Procollagen type I N- terminal propeptide*); **CTX**, telopéptido C-terminal do colagénio Tipo 1 (*Collagen type I C- terminal telopeptide*); **ECTS**, Sociedade Europeia do Tecido Calcificado (*European Calcifoid Tissue Society*); **RANKL** (*receptor activator of NFκB ligand*); **EUA**, Estados Unidos da América; **TH**, terapêutica hormonal; **HT**, terapêutica hormonal combinada (*hormone therapy*); **ET**, estrogénio isolado (*estrogen therapy*); **MSRE** – Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogénio **FDA** (*Food and Drug Administration*); **AVC**, acidente vascular cerebral; **EMA** (*European Medicines Agency*); **PTH**, paratormona; Wnt (*wingless-type*); **DATA trial** (*Denosumab and Teriparatide Administration trial*); **SOST**, esclerostina (*sclerostin*); **FRAME** (*Fracture study in postmenopausal women with osteoporosis*); **ARCH** (*Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk*); **STRUCTURE** (*Study evaluating effect of Romosozumab Compared with Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture previously treated with bisphosphonate therapy*).

MÉTODOS

A concepção deste artigo teve como base artigos da plataforma de pesquisa PubMed, em setembro e outubro de 2018 com as palavras-chave: “osteoporosis treatment”; “osteoporosis sclerostin”; “calcium-sensing receptor antagonist”; “osteoporosis statins”; “osteoporosis probiotics”. Artigos relevantes foram também encontrados através de referências bibliográficas dos primeiros.

ÍNDICE

Introdução	5
Fatores de Risco.....	6
Patogénese	6
Tratamento da Osteoporose	8
Agentes Farmacológicos.....	9
Agentes Anti-reabsortivos	10
Bisfosfonatos	10
Denosumab.....	11
Terapêutica Hormonal (Estrogénio)	12
Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrogénio (SERMs)	13
Calcitonina	14
Ranelato de Estrôncio.....	14
Agentes Anabólicos	14
Análogos da PTH	14
Inibidores da Eclerostina	17
Calcilíticos.....	20
Estatinas	21
Inibidores da Catepsina-K	21
Probióticos.....	22
Conclusão	25
Referências	26

INTRODUÇÃO

Osteoporose é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de acordo com uma densidade mineral óssea (DMO) menor ou igual a 2,5 desvios-padrão da média de mulheres adultas jovens (T-score $<-2,5$ DP). [1] O predomínio da osteoporose nas mulheres (34% versus 17% nos homens), explica-se pela depleção de estrogénios no período de pós menopausa. As principais consequências advêm das fraturas por traumatismos de baixa energia que traduzem a alteração na microarquitetura do osso, condicionando maior fragilidade. [2] A perda de massa óssea acompanha o avanço da idade, aumentando a prevalência da osteoporose com o aumento da idade. As fraturas osteoporóticas representam uma das principais causas de mortalidade e morbidade nos indivíduos idosos, motivando o grande interesse pela prevenção e tratamento desta patologia. Em 2010, aproximadamente 5.500.000 homens e 22.100.000 mulheres (5% da população geral) estavam diagnosticados com osteoporose na Europa, sendo o custo total de cerca de 37,3 biliões de euros. [3]

Em Portugal, as estatísticas mais atuais (2011-2013) estimam uma prevalência de osteoporose na população acima de 18 anos de 10,2% (17% nas mulheres e 2,6% nos homens). Anualmente, ocorrem 40.000 fraturas osteoporóticas das quais 10.000 são fraturas da anca.[4]

As mulheres pós-menopáusicas, com ausência de história prévia de fratura de fragilidade e com valores de DMO correspondentes a osteopenia, se a probabilidade de fratura major (fémur proximal, antebraço distal, úmero proximal e corpo vertebral) a 10 anos for superior a 20% ou de fratura do fémur proximal for superior a 3% têm indicação para iniciar tratamento farmacológico. [5]

A necessidade de encontrar novas terapias capazes de colmatar algumas limitações das disponíveis atualmente, motiva a crescente investigação nesta área por 3 razões: nenhum dos fármaco usados no presente elimina por completo o risco de fratura; todas as classes de fármacos apresentam efeitos secundários e, ainda que raros, provocam desconfiança na sua prescrição pelos médicos e doentes; por último, o fármaco perfeito deveria ser capaz de restaurar a degeneração na microarquitetura óssea. [6] Nesta revisão são abordados os progressos nas terapêuticas da osteoporose

disponíveis atualmente e nos novos fármacos anabólicos recentemente aprovados ou em estudo.

FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco clínicos são apresentados em resumo no **quadro I** disponibilizado na Norma da Direção Geral de Saúde (DGS). A propensão para quedas e a dificuldade em se levantar de uma cadeira sem apoio são fatores não considerados no quadro apresentado, mas importantes a nível individual. [5] Quando estudados isoladamente, cada fator de risco apresenta uma especificidade e sensibilidade baixa, no entanto quando combinados mostram ser tão eficazes como a DMO no estabelecimento do risco de fratura. A sua valorização é importante porque, para valores de DMO superiores ao limiar considerado para osteoporose (T-Score \leq 2,5) também podem ocorrer fraturas de fragilidade. [4]

Idade	➤ ≥ 65 anos
Índice de Massa Corporal baixo	➤ $< 19\text{Kg}/\text{m}^2$
Fratura de fragilidade prévia	➤ Depois dos 40 anos
Historial parental de fratura do fémur proximal	➤ Pai ou mãe
Consumo regular de bebidas alcoólicas	➤ >3 Unidades/dia
Tabagismo	➤ Atual
Osteoporose secundária a	➤ Corticoterapia, Artrite reumatoide, hipogonadismo não tratado, doença intestinal inflamatória, imobilização prolongada; transplante de órgão, diabetes tipo I, doenças da tiroide; doença pulmonar crónica obstrutiva

Quadro I - Fatores de risco clínicos para a avaliação da probabilidade de fratura (incluídos no FRAX) [5]

PATOGÉNESE

Os processos patogénicos que levam ao processo de envelhecimento ósseo devem ser bem conhecidos, para que se possa entender o mecanismo de ação das diferentes terapêuticas utilizadas. Aumento da reabsorção óssea; acumulação de micro-danos; extensas áreas de desmineralização são alguns dos achados observáveis na histologia de indivíduos com osteoporose.

As células que constituem o tecido ósseo são os osteoblastos derivados de células

estaminais mesenquimatosas, osteócitos e os osteoclastos que se originam a partir de precursores de macrófagos/monócitos. Os osteoblastos são responsáveis pelo processo de formação óssea enquanto os osteoclastos realizam a reabsorção. Na formação óssea os osteoblastos secretam matriz óssea e transformam-se em osteócitos maduros. Ao longo do tempo os cristais de fosfato de cálcio depositam-se nas fibras de colagénio influenciados pela carga mecânica. O processo de remodelação óssea (*bone remodelling*), por outro lado resulta em ciclos de reabsorção e formação óssea acoplados, essencial para reparar microfraturas e substituir osso antigo por novo. [7] (Figura 1)

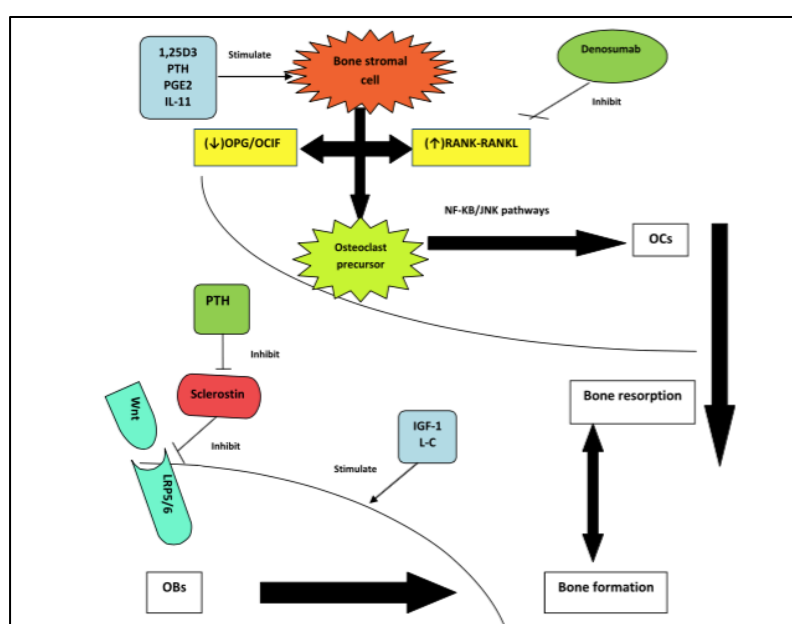


Figura 1 [2] Esquema ilustrativo das diferentes interações entre células do tecido ósseo e ação de alguns fármacos. Legenda: PTH – hormona paratiroideia; PGE2 – prostaglandina E2; IL-11 – interleucina 11; OPG – osteoprotegerina; OCIF – fator inibidor da osteoclastogénese; RANKL – ligando do receptor ativador do fator nuclear κ B; NF- κ B – fator nuclear κ B; JNK - cinase c-Jun N-terminal; OCs – osteoclastos; Wnt – proteínas *wingless-type*; LRP5/6 – proteína 5/6 relacionada com o receptor LDL; IGF – 1 – fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; L-C – L-carnitina; OBs – osteoblastos

Através da expressão de diversas citocinas, os linfócitos T e B participam na regulação do remodelação óssea. Os linfócitos T helper (Th) 17 contribuem para a reabsorção óssea através da produção de interleucina 17 (IL-17), assim como a inflamação local induzida pelo TNF- α . [8]

TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

No tratamento da Osteoporose medidas não farmacológicas e farmacológicas podem ser utilizadas, tendo sempre como objetivo a prevenção de fraturas e alívio dos seus sintomas, manutenção ou melhoramento da massa óssea e função física. Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) o método mais eficaz para selecionar os doentes em risco de fratura de fragilidade é através do FRAX sem incluir a DMO. (Figura 2) [4]

Em relação às **medidas não-farmacológicas**, deve-se destacar o exercício com carga por pelo menos 30 minutos diários ou alongamentos musculares. A redução do consumo de bebidas alcoólicas para menos de duas unidades diárias, cessação tabágica e limitação do consumo de cafeína, também contribuem para uma melhor qualidade óssea. [7] Aperfeiçoar a postura e balanço, melhorar a força e agilidade contribuem para reduzir o risco de quedas. [9] Inúmeros fatores relacionados com a idade podem influenciar a propensão para quedas como as cataratas e tratá-los precocemente diminui esse risco. [3]

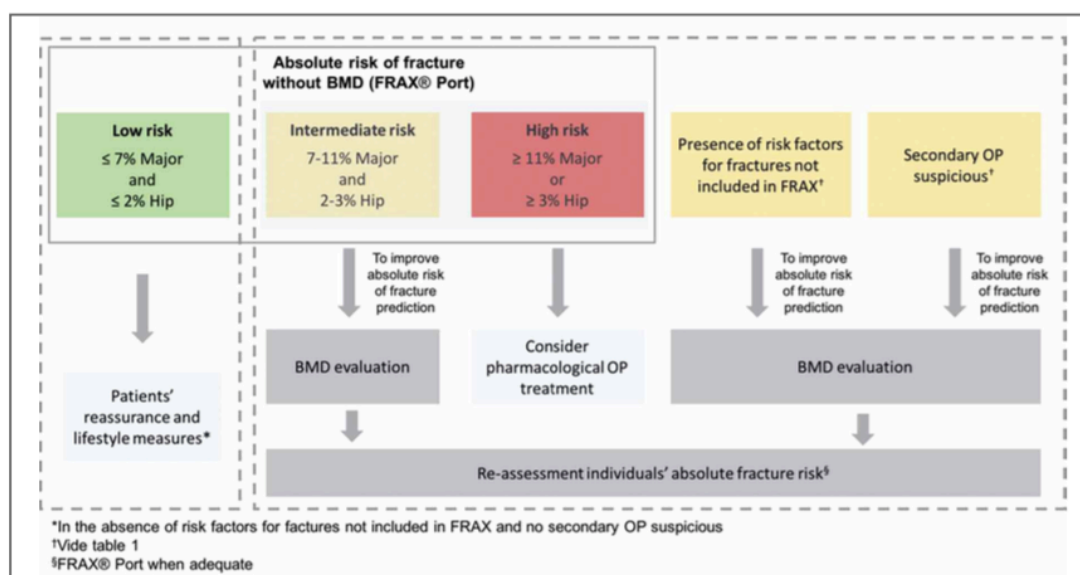


Figura 2 [4] Esquema ilustrativo do modelo de decisão do seguimento a dar ao doente, com base no risco de fratura. As situações onde se deve pedir uma avaliação da DMO são as seguintes: doentes incluídos no grupo de risco intermédio; doentes com fatores de risco que não estão incluídos na ferramenta FRAX; quando se

suspeita de Osteoporose Secundária e em doentes tratados com fármacos anti-osteoporóticos.

Uma ingestão diária de 1,200 mg de **cálcio** (pela dieta e suplementação) e de 800 unidades internacionais (IU) de **vitamina D** está recomendada para todas as mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. [10] Alguns estudos reportaram uma redução de 13-19% do risco de fratura da anca quando usada suplementação de cálcio em conjunto com vitamina D. [2] Este benefício não é demonstrado quando se utiliza suplementação de vitamina D isolada (sem a toma concomitante de cálcio). A maioria dos estudos realizados concluem que o benefício da terapêutica anti-osteoporótica é máximo em doentes que efetuam suplementação simultânea de cálcio e vitamina D. [7]

Em relação a **procedimentos cirúrgicos** para alívio de dor óssea resultantes de fraturas de compressão vertebrais, como a **vertebroplastia** ou **cifoplastia** existe controvérsia, sendo necessário mais estudos a longo prazo para compreender os seus benefícios. [2] Comparando as duas técnicas um estudo recente demonstrou que o risco de mortalidade com a cifoplastia é 23% menor do que com a vertebroplastia. Também as complicações pós-cirúrgicas como sintomas neurológicos foram maiores na vertebroplastia. [3] O restauro precoce da mobilidade é essencial no tratamento desta patologia, possibilitando um ganho na qualidade de vida dos doentes. [11]

AGENTES FARMACOLÓGICOS

A opinião mais recente (2018) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia difere da recomendação internacional de iniciar tratamento a todos os doentes que apresentem um T-Score na densitometria ≤ -2.5 (colo do fémur ou coluna vertebral), independente do seu risco FRAX e idade. Segundo a SPR uma baixa DMO não significa obrigatoriamente um risco de fratura aumentado, sobretudo nos mais jovens. De acordo com os seus critérios, todos os doentes com idade igual ou superior a 50 anos devem iniciar tratamento farmacológico se apresentam uma ou mais fratura de fragilidade na anca ou uma ou mais fratura de fragilidade vertebral sintomática; duas ou mais fraturas de fragilidade, independentemente do local de fratura ou da ausência de sintomas; estimativa do risco FRAX, sem o valor da densitometria, $\geq 11\%$ para fratura osteoporótica major ou $\geq 3\%$ para fratura da anca; estimativa do risco FRAX, com o valor de densitometria, $\geq 9\%$ para fratura osteoporótica major ou $\geq 2,5\%$ para

fratura da anca. [4]

Os agentes disponíveis dividem-se em 2 grupos diferentes: agentes anti-reabsortivos (bisfosfonatos; denosumab; estrogénio e moduladores do receptor de estrogénio) e agentes anabólicos (teriparatida, hPTH 1-84 e abaloparatide). Enquanto os primeiros atuam inibindo a atividade dos osteoclastos, conseqüentemente diminuindo a reabsorção óssea, os segundos estimulam os osteoblastos e com isso a formação de novo osso. [2] Novos fármacos possíveis continuam em estudo como o romosozumab, estatinas ou probióticos e outros foram descontinuados (calcitonina; ranelato de estrôncio; inibidores da catepsina K e calcilíticos).

AGENTES ANTI-REABSORTIVOS

BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são derivados do pirofosfato inorgânico existente nos fluidos corporais e cuja ação se baseia na inibição da calcificação e controlo da mineralização óssea. [12] Atualmente constituem a primeira linha no tratamento e prevenção da osteoporose. Os osteoclastos captam os bisfosfonatos por endocitose e uma vez dentro desta célula exercem a sua ação de diferentes maneiras. O efeito dos bisfosfonatos nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato) consiste na inibição da enzima farnesil pirofosfatase na via intracelular do mevalonato, resultando na apoptose dos osteoclastos. Por outro lado, os não nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato), exercem o seu efeito através de libertação de metabolitos citotóxicos intracelulares. [13] Os diferentes bisfosfonatos diferem entre si não apenas na estrutura, mas na potência e afinidade para o tecido ósseo. O **alendronato** e o **risedronato** são os mais prescritos sob a forma oral, enquanto o **ácido zolendrónico** é administrado por via endovenosa (EV) nos doentes que não toleram bisfosfonatos orais. Hipocalcémia e sintomas gripais (febre, mal-estar, mialgias) podem ocorrer com as formulações IV. [14] O principal efeito adverso dos bisfosfonatos orais consiste em alterações esofágicas como dispepsia e esofagite, quando não são cumpridas de forma estrita as indicações de administração. Se usados nas doses terapêuticas de osteoporose o risco de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula é raro. [13] A informação não é consensual, mas pensa-se que a aderência no primeiro ano de tratamento ronde os 43-59%. Apesar da densitometria óssea (DXA) ser a forma mais utilizada atualmente para avaliar o efeito do tratamento na prática clínica

(um a dois anos após o início da terapia [14]), os marcadores de remodelação óssea (*bone turnover markers* - BTM) possibilitam uma avaliação mais específica e precoce. Deste modo, o propéptido procologéneo tipo 1 sérico (PINP - Procollagen type I N-terminal propeptide) e o telopéptido C-terminal do colagénio Tipo 1 (CTX - Collagen type I C-terminal telopeptide) podem ser usados para detetar baixa aderência/biodisponibilidade. Para confirmar esta hipótese a Fundação Internacional da Osteoporose e a Sociedade Europeia do Tecido Calcificado (*European Calcified Tissue Society* - ECTS) organizaram um estudo (TRIO), concluindo que os níveis basais de PINP e CTX devem ser medidos e repetidos 3 meses depois do início da terapêutica. Nos doentes em que não se alcance o limiar mínimo de diminuição desses valores pondera-se a qualidade da aderência ao tratamento pelo doente ou uma investigação de osteoporose por causa secundária. [15]

Uma apreensão atual sobre a segurança destes fármacos originou-se pela ocorrência de fraturas atípicas com o uso prolongado destes fármacos. Deste modo, a duração ótima do tratamento foi estudada com o objetivo de entender se existe uma supressão exagerada da remodelação óssea. [10] Após 5 anos de tratamento com alendronato ou risedronato ou 3 anos com ácido zolendróico, recomenda-se decidir sobre a continuação do tratamento segundo dois grupos distintos: se há baixo risco de fratura, DMO estável e sem fraturas vertebrais prévias pode-se descontinuar; se há elevado risco de fratura com história de fratura osteoporótica prévia (ou durante o tratamento) ou um T-Score <-3,5 na ausência de fraturas, sugere-se continuar a toma de alendronato ou risedronato até 10 anos e de ácido zolendróico até 6 anos. [14] No entanto, é comum usar-se a densitometria e o FRAX 18 meses a 3 anos após a pausa para monitorizar os doentes. [16]

DENOSUMAB

A compreensão de que o RANKL (*receptor activator of NFκB ligand*) era indispensável nas vias de sinalização intracelular para o desenvolvimento dos osteoclastos conduziu à criação do **denosumab**, um anticorpo monoclonal humano contra o RANKL. [12] O fármaco é administrado por via subcutânea a cada 6 meses e está aprovado tanto na União Europeia como nos Estados Unidos da América (EUA) para tratamento da osteoporose nas mulheres pós-menopáusicas, nos homens a receber tratamento com privação de androgénio para neoplasia da próstata e nos

doentes com insuficiência renal com contraindicação para bisfosfonatos, pois não apresenta excreção renal. [4] De acordo com o estudo FREEDOM que durou 3 anos e que se prolongou por mais 7 anos, foi possível concluir que os seus benefícios na redução do risco de fraturas vertebrais, não-vertebrais e da anca se mantêm até 10 anos de terapêutica com este fármaco (redução de 68% no risco de fratura vertebral e 40% na fratura da anca [7] – Tabela 1). Quando comparado com os bisfosfonatos, foi mais eficaz a melhorar a DMO e a reduzir os marcadores em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. No entanto, por serem mais baratos os bisfosfonatos continuam a ser a primeira linha para mulheres com baixo risco/risco moderado de fratura. A forma de administração parentérica pode tornar-se um inconveniente para alguns doentes. [17] O denosumab fica assim reservado para doentes que têm um risco de fratura elevado ou que apresentem contraindicações e/ou não tolerem os bisfosfonatos orais. Apesar da sua boa tolerância, efeitos adversos como infeção cutânea (celulite) e hipocalcémia foram reportados. Os casos de osteonecrose da mandíbula e fraturas femorais atípicas foram raros, aumentando a sua probabilidade com a duração do tratamento, sendo necessários mais estudos para compreender esta relação. [16] Ao contrário dos bisfosfonatos que se incorporam no tecido ósseo, e por isso apresentam um efeito terapêutico residual após paragem do tratamento, o Denosumab mostrou uma rápida reversibilidade dos seus efeitos no osso quando o seu tratamento é descontinuado. Segundo a ECTS, os doentes sob tratamento com denosumab devem ser reavaliados a cada 5 anos. Se após os 5 anos iniciais do tratamento os doentes continuarem a apresentar um risco de fratura elevado devem continuar o tratamento por mais 5 anos ou trocar para outra alternativa anti-absortiva como os bisfosfonatos, se o risco de fratura for baixo.[18]

TRATAMENTO HORMONAL (ESTROGÉNIOS)

O estrogénio aumenta a absorção intestinal de cálcio e suprime o excesso de produção de PTH indiretamente. Algumas progestinas sintéticas exercem a sua ação em receptores nucleares da progesterona nos osteoblastos conduzindo a um aumento do seu número e da formação óssea. [19] As formas disponíveis da terapêutica hormonal (TH) são combinações de estrogénios e progesterona (**HT – hormone therapy**) ou estrogénios isolados (**ET – estrogen therapy**), ou seja, o estrogénio é a parte ativa da terapêutica. [10] Apesar do estudo WHI (*Women's Health Initiative*) de 2001 com

duração de 5,6 anos revelar um aumento da DMO e uma redução no risco de todas as fraturas de 24% também, mostrou um aumento de incidência de eventos cardiovasculares e risco de cancro da mama. Atualmente, o seu uso passou a ter como principal indicação o uso por curta duração, para a prevenção de afrontamentos e sintomas genito-urinários e não no tratamento de osteoporose. [12] É possível considerar este tratamento unicamente para prevenção da osteoporose no período precoce da pós-menopausa durante um máximo de 5 anos, em mulheres que não apresentem fatores de risco para este tipo de terapêutica e que tenham sintomas de menopausa. [10]

MODULADORES SELETIVOS DOS RECETORES DE ESTROGÉNIOS (SERMs)

O **raloxifeno** é o mais utilizado, apresenta uma eficácia por 8 anos, sem efeito residual após a sua descontinuação. Nas mulheres pré-menopáusicas não deve ser utilizado, pois associa-se a uma redução da DMO. [2] Está aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose, mas apenas reduz o risco de fraturas vertebrais. Apesar deste fármaco diminuir o risco de cancro da mama, aumenta a incidência de afrontamentos e de tromboembolismo venoso. [12] História de tromboembolismo venoso profundo, embolia pulmonar ou trombose das veias retinianas são contra-indicações para o uso destes fármacos. [13] O **bazedoxifeno** está disponível para tratamento da osteoporose e diminuição dos afrontamentos na pós-menopausa em combinação com estrogénios, aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*). Como principais efeitos adversos exibe câibras musculares, distúrbios gastrointestinais e tonturas, assim como aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e eventos trombóticos. [2]

A *American College of Physicians* recomenda a não utilização de THS ou do Raloxifeno no tratamento da osteoporose. Estudos recentes acrescentam que a terapêutica com estrogénios não contribui para a redução do risco de fraturas, especificamente em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida. Ao contrário da informação disponível anteriormente, onde se constatava uma redução do risco de todas as fraturas com esta terapêutica em mulheres pós-menopáusicas no geral. [20]

CALCITONINA

Recentemente a FDA associou o uso de calcitonina com o aumento do risco de cancro, limitando a sua utilização na osteoporose para o alívio da dor aguda (episódio com duração de menos de 10 dias) consequente de fraturas osteoporóticas. A sua utilização não deve exceder os 6 meses e, nesses casos deve ser substituída assim que possível por outro fármaco. [2] Não parece haver uma redução significativa nas fraturas vertebrais e a preocupação com o aumento do risco de neoplasia tornam difícil a sua aceitação. [21] Coincidente com as várias limitações da calcitonina apresentadas anteriormente, justifica-se a sua não utilização no tratamento da osteoporose atualmente na Europa e Canadá. [20] Apesar de haver referência à utilização deste fármaco na norma de 2011 da DGS as *guidelines* atuais da SPR já não o mencionam.

RANELATO DE ESTRÔNCIO

Em 2013, a *European Medicines Agency's* (EMA's) emitiu um alerta para restringir o uso deste fármaco apenas para o tratamento da osteoporose grave em mulheres pós-menopausa ou em homens com risco aumentado de fratura, mas sem doença cardio ou cerebrovascular. [7] Apesar de haver evidência que demonstre a diminuição do risco de fraturas vertebrais, o uso deste fármaco mostrou um aumento do risco de enfarte do miocárdio, eventos trombóticos e reações cutâneas raras como a síndrome de DRESS, justificando a descontinuação da sua produção desde 2017. [12]

AGENTES ANABÓLICOS

ANÁLOGOS DA PTH

Os únicos fármacos anabólicos atualmente disponíveis na Europa para o tratamento da osteoporose resultam da paratormona (PTH) [22]. Foram aprovados na Europa e EUA, produzidos de forma sintética derivam de tecnologia de DNA recombinante: teriparatida e hPTH (1-84) [5] Devido ao seu elevado custo e necessidade de uma injeção subcutânea diária o teriparatida é unicamente utilizado em casos de elevado risco de fraturas, especialmente em doentes que já experienciaram fraturas prévias. [4] Estão a ser mobilizados esforços para descobrir outras formas de administração mais práticas. A ação não é unicamente anabólica, pois a reabsorção óssea pela estimulação dos osteoclastos é necessária no processo de remodelação óssea. Estes fármacos exercem o seu efeito através da ligação ao receptor PTH/PTHrP presente na

membrana dos osteoblastos e osteócitos. [22] Pensa-se que as vias de sinalização Wnt (*wingless-type*) são estimuladas pela inibição da esclerostina, efetuada pela produção de IGF-1. [23]

O efeito anabólico do **teriparatida** tem o seu máximo aos 6-12 meses de terapêutica. A partir deste período de janela anabólica, ambos os marcadores séricos de formação e reabsorção óssea revertem para os níveis basais ou começam a diminuir. [22] Após um estudo conduzido em mulheres pós-menopáusicas a receber uma injeção diária de 20µg ou 40µg de teriparatida ou placebo concluiu-se que havia uma redução de cerca de 65% no risco de novas fraturas vertebrais e 53% no risco das fraturas não vertebrais para ambas as doses – Tabela 1. [10] Apesar do *Osteosarcoma Surveillance Study* não ter reportado nenhum caso de osteossarcoma associado ao teriparatida, nos EUA o fármaco apresenta um aviso da FDA na sua embalagem. Para avaliar o aumento da DMO quando se utiliza teriparatida e PTH 1-84 vários estudos concluíram o seguinte: a DMO vertebral aumenta mais com teriparatida ou PTH 1-84 do que com bisfosfonatos, após 18-24 meses de tratamento e a DMO da anca e do colo do fêmur apresenta aumentos semelhantes ou mesmo menores com os primeiros fármacos. Quando administrada diariamente, na dose de 100µg em mulheres pós-menopáusicas, o análogo **PTH 1-84** mostrou reduzir o risco de novas fraturas vertebrais ou o agravamento de pré-existentes, porém não de fraturas não-vertebrais, por essa razão não foi aprovado para utilização nos EUA. [22] Apesar de não ser encontrada referência a este fármaco nas recomendações da SPR, segundo a norma de 2011 da DGS, podemos utilizar PTH 1-84 na dose de 100 µg/dia subcutânea ou intramuscular até no máximo 24 meses. O teriparatida e a PTH 1-84 são bem tolerados e os efeitos adversos que apresentam são raros: náuseas, cefaleias, vertigens e câibras nos membros inferiores e hipercalcémia, hipercalcúria e hiperuricémia transitórias. [5]

Após a descoberta das terapêuticas anabólicas vários estudos consideraram os possíveis efeitos de adicionar estes fármacos a outros já existentes. No entanto, atualmente não existe evidência que suporte a combinação de fármacos no mesmo tempo terapêutico para o tratamento da osteoporose. Os efeitos benéficos da conjugação de análogos da PTH com estrogénios/SERMs permanece incerto e carece de mais estudos a longo prazo. [22] Quando se combinaram bisfosfonatos com

análogos da PTH concluiu-se que a exposição prolongada a bisfosfonatos atenua o efeito anabólico do teriparatida, ou seja, quando se juntou PTH 1-84 com alendronato não se demonstrou um aumento da DMO em comparação com os dois fármacos em monoterapia. Por outro lado, quando se administra uma infusão única de ácido zolendróico em conjunto com a injeção diária de teriparatida evidenciou-se um aumento na DMO vertebral de 7,5% e DMO total da anca de 2,3% com a combinação dos dois fármacos. [24] O DATA trial (*Denosumab and Teriparatide Administration trial*) evidenciou os benefícios de combinar denosumab com teriparatida no mesmo esquema terapêutico. O aumento da DMO vertebral, da anca e do colo do fêmur foi superior com a combinação destes dois fármacos do que em monoterapia e também que com qualquer outro fármaco aprovado para o tratamento da osteoporose atualmente. [23] Nenhum destes estudos apresentou conclusões sobre a sua eficácia na diminuição do risco de fratura. [24] – Tabela 1

A descontinuação após o limite de 18 meses do teriparatida e PTH 1-84 estipulado para o tratamento com estes fármacos, deve ser seguida pela introdução de outras alternativas para prevenir a progressiva perda de DMO vertebral e da anca. Demonstrou-se que começar bisfosfonatos provoca um aumento da DMO vertebral e da anca, deste modo estes devem ser os fármacos escolhidos. [10] Os resultados do estudo DATA-*switch trial* em que mulheres que tomaram teriparatida durante 2 anos, iniciaram mais 2 anos de denosumab mostrou aumentos de 9,4% na DMO vertebral e 5,8% na DMO do colo do fêmur. [22]

Alguns ensaios clínicos estudaram o efeito da introdução de teriparatida após o tratamento com outros fármacos anti-reabsortivos e os resultados não foram promissores [22] Por exemplo, no caso da introdução de teriparatida após tratamento com denosumab obtém-se um resultado desfavorável com redução da DMO. [23]

O **abaloparatide** é um análogo do PTHrP (1-34) que exerce o seu efeito ao nível do receptor de PTH tipo 1 (PTH1R). A principal inovação deste fármaco em relação ao teriparatida é de induzir a formação óssea com menor reabsorção óssea e também menor hipercalcémia. [24] Num estudo de fase II evidenciou-se o efeito positivo do abaloparatide no osso trabecular da coluna vertebral e também onde o teriparatida tinha falhado em mostrar benefícios, no osso cortical da anca. Recentemente publicado, um estudo de fase III aleatorizou 2463 mulheres em pós-menopausa para

completarem 18 meses de abaloparatide (80µg/dia), placebo ou teriparatida (20 µg/dia) com o objetivo de analisar a redução de novas fraturas vertebrais. [13] A redução do risco de fraturas vertebrais foi de 86% e 80% para o abaloparatide e teriparatida, respetivamente. A redução do risco de fraturas não-vertebrais foi mais significativa com o abaloparatide (43%), do que o teriparatida que não demonstrou uma redução significativa. Apesar do aumento na DMO vertebral ter sido semelhante com o abaloparatide e teriparatida, a DMO da anca e colo femoral aumentou cerca de 1% no grupo tratado com abaloparatide. A incidência de hipercalcémia também foi menor com o abaloparatide (3,4%) do que com o teriparatida (6,4%). [22] Após os 18 meses de estudo os doentes que tinham feito abaloparatide ou placebo foram seleccionados para continuar com mais 24 meses de alendronato. Aos 6 meses de tratamento com alendronato, os resultados mostraram uma redução do risco de fraturas vertebrais de 87% e 52% nas não-vertebrais no grupo que fez abaloparatide por 18 meses previamente. Ou seja, a redução do risco de fraturas conseguida no estudo original manteve-se após a troca para uma terapêutica anti-absortiva. [23] Tonturas, cefaleias, hipotensão ortostática e artralgias são alguns dos efeitos adversos deste fármaco. O abaloparatide está disponível desde abril de 2017 apenas nos EUA, tendo sido aprovado pela FDA para uma utilização máxima por 24 meses no tratamento da osteoporose em mulheres. À semelhança do teriparatida apresenta um aviso para osteossarcoma. Outras formas de administração como adesivos transdérmicos estão a ser estudados de forma a ultrapassar algumas barreiras à utilização destes fármacos. [12]

INIBIDORES DA ESCLEROSTINA

Os osteócitos são um elo fulcral no processo de homeostasia do osso, a produção de esclerostina (*sclerostin* - SOST) por estas células resulta na inibição da via Wnt (presente na membrana dos osteoblastos) e consequentemente no bloqueio da formação óssea, [24] como ilustrado na [Figura 3](#).

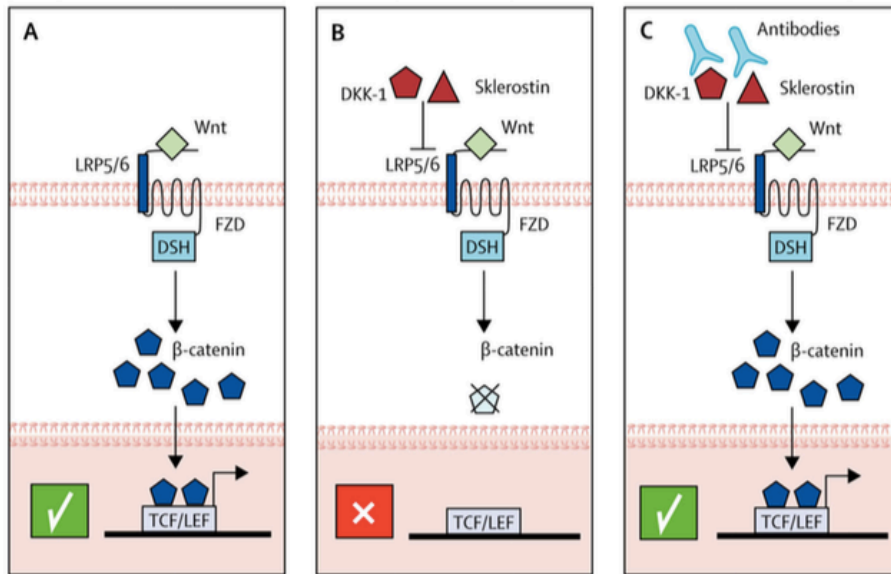


Figura 3 – [12] Esquema ilustrativo da via de sinalização Wnt – efeitos dos ligandos, inibidores e terapêuticas dirigidas. **A** – Após a ligação do Wnt ao receptor LRP5/6 a β -catenina transloca-se para o núcleo e liga-se aos fatores de transcrição TCF/LEF, resultando na transcrição de genes dos osteoblastos que estimulam a formação óssea; **B** – A esclerostina e o DKK-1 são inibidores endógenos desta via de sinalização, não permitindo a transdução do sinal pelo receptor LRP5/6 e o co-receptor Frizzled, ou seja, bloqueiam a ação dos osteoblastos pela degradação intracelular da β -catenina; **C** – Ao contrariar os efeitos destes inibidores endógenos através do seu bloqueio com anticorpos específicos, é possível estimular a formação óssea. **Legenda:** LRP5 – proteína 5 relacionada com o recetor lipoproteína de baixa densidade; FZD – *frizzled*; DSH – *disheveled*; DKK-1 - proteína 1 relacionada com *dickkopf*

Romozozumab é um anticorpo monoclonal inibidor da esclerostina com duplo efeito na osteoporose, ou seja, anabólico e anti-reabsortivo. De forma a avaliar a eficácia e segurança deste fármaco num ensaio de fase II, o grupo que fez romozozumab na dose de 210mg/mês apresentou ao fim de 12 meses o maior aumento na DMO vertebral (11.3%), quando comparado com o teriparatida ou alendronato. [23] Este duplo efeito é temporário, pois os marcadores de formação óssea tendencialmente regressam aos níveis basais. A DMO cortical e trabecular também aumentou mais com o romozozumab do que com o teriparatida, que apenas aumentou a DMO trabecular. [24] Um ensaio clínico de fase III denominado FRAME (*Fracture study in*

postmenopausal women with osteoporosis), foi destinado a estudar os efeitos do romosozumab na redução do risco de fratura. [12] O grupo a receber romosozumab (210mg/mês) nos 12 meses iniciais evidenciou uma redução do risco de novas fraturas vertebrais de 73% e após realizar 12 meses adicionais com denosumab (60mg de 6-6 meses) a redução foi de 75%, maior do que no grupo a fazer placebo inicialmente seguido de denosumab. De referir que os ganhos ao nível da DMO com esta sequência romosozumab/denosumab assemelham-se aos obtidos com 7 anos de tratamento com monoterapia de denosumab. [23] O estudo ARCH (*Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk*) comprovou que a sequência romosozumab (210mg/mês) por 12 meses seguido de alendronato (70mg/semana) por mais 12 meses, mostrou os maiores ganhos na DMO vertebral (15,2%) e DMO total da anca (7,1%), versus os 7,1% e 3,4% do grupo tratado com monoterapia de alendronato, respetivamente. Uma maior diminuição do risco de novas fraturas vertebrais (48%) e não-vertebrais (19%) também foram conseguidos com essa sequência. De forma a simular o que acontece na vida real, em que a maioria dos doentes a receber tratamentos anabólicos para a osteoporose são aqueles que anteriormente esgotam as outras opções mais utilizadas, desenvolveu-se o estudo STRUCTURE (*Study evaluating effect of Romosozumab Compared with Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture previously treated with bisphosphonate therapy*). Foram aleatorizadas 436 mulheres em pós-menopausa que receberam tratamento com bisfosfonatos por mais de 6 anos, para receber 12 meses de tratamento com romosozumab 210mg/mês ou teriparatida 20 µg/dia. A DMO aumentou consideravelmente mais no grupo do romosozumab vs teriparatida a nível vertebral (9,8% vs 5,4%) e na zona total da anca (2,9% vs -0.5%). [24] Um estudo recente provou que o romosozumab perde a sua eficácia pouco tempo após a cessação da sua terapêutica. [25] Os efeitos adversos mais frequentes destes fármacos são a elevação das enzimas hepáticas e reações adversas no local da injeção. [2] É importante reforçar que a utilização prolongada por mais de 12 meses associa-se a efeitos predominantemente anti-reabsortivos e não anabólicos. Os resultados do ensaio ARCH encontram-se sob revisão pela ocorrência de eventos adversos cardiovasculares mais frequentemente com o romosozumab do que com o alendronato (2,5% vs 1,9%). [23] No estudo FRAME não se verificou qualquer tendência para aumento do risco cardiovascular com o romosozumab quando comparado com o placebo. [24] A associação da via intracelular Wnt com alguns tumores, por exemplo

do cólon levanta algumas preocupações com a utilização deste tipo de fármacos. [2] Ao contrário do que sucede no tratamento a longo prazo com teriparatida ou abaloparatide, não foi revelado nenhum aumento do risco de osteossarcoma com romosozumab em estudos pré-clínicos. O fármaco romosozumab encontra-se atualmente em avaliação para aprovação pela FDA e EMA. [24]

À semelhança do fármaco anterior o **blosozumab** é um anticorpo monoclonal, que se liga à esclerostina e tem mostrado resultados promissores, apesar de apenas ter completado ensaios clínicos de fase I e II. Nestes ensaios verificou-se o aparecimento de anticorpos neutralizantes [26] e as reações adversas no local da injeção foram mais frequentes do que com o romosozumab. Não se prevê a elaboração de nenhum ensaio de fase III para este fármaco. O **BPS804** é outro exemplo de anticorpo contra a esclerostina. Foi avaliado em ensaios de fase II, contudo não há informação disponibilizada sobre os resultados da sua eficácia. (verificado em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01406548>)

Neste momento, estão a ser estudados outros anticorpos capazes de bloquear a via de sinalização Wnt de outras formas, como os inibidores do DKK-1. [12] Por exemplo, o **anticorpo BHQ880** está a ser avaliado em ensaios clínicos de fase I e II para tratamento do mieloma múltiplo. O **anticorpo RN564** contra o DKK-1 foi envolvido num ensaio clínico de fase I em mulheres com osteopenia e homens saudáveis, mas sem resultados publicados até ao momento. Neste momento estudos em fase pré-clínica examinam a possibilidade destes anticorpos poderem ter um papel importante na cura de fraturas e na fixação de implantes. Também se estuda a hipótese de uma dupla inibição da esclerostina e DKK-1 com o mesmo anticorpo em ensaios pré-clínicos. [27]

CALCILÍTICOS

Apesar dos efeitos positivos na DMO e microarquitatura óssea evidenciados em ensaios pré-clínicos em ratos, estas moléculas falharam em reproduzi-los em humanos. [27] Num estudo de fase II com o **ronacaleret** prematuramente cancelado, foi demonstrado uma libertação prolongada de PTH dose-dependente, com uma acentuada elevação dos níveis séricos de cálcio, ou seja, assemelhando-se a um estado de hiperparatiroidismo iatrogénico. Os ganhos na DMO vertebral não são significativamente relevantes e inclusivamente, o seu uso associa-se a pequenas

diminuições na DMO total da anca e colo femoral. [28] Outro calcilítico, o **MK-5442**, também apresentou resultados desfavoráveis, suportando a não utilização destes agentes no tratamento da osteoporose. [29]

ESTATINAS

Em vários estudos considera-se a possibilidade das estatinas tornarem-se um possível tratamento anabólico para a osteoporose. [30] O mecanismo da inflamação crónica pode explicar o fundo comum entre as doenças cardiovasculares e a diminuição de massa óssea. Alguns estudos observacionais concluem uma diminuição do risco de fraturas em doentes sob tratamento com estatinas. No entanto, num ensaio clínico com rosuvastatina na prevenção da doença cardiovascular, concluiu-se que não existe redução do risco de fratura. [31] A informação disponível não é consensual e uma meta-análise recentemente concluiu a diminuição do risco de todas as fraturas com a utilização de estatinas, efeito apenas demonstrado nos homens. Os resultados devem ser interpretados com prudência e deve-se esperar por ensaios com maior duração. [32]

INIBIDORES DA CATEPSINA-K

A catepsina K é produzida em grandes quantidades ao nível dos osteoclastos (também noutros tecidos como pele, coração, pulmão, tiróide, fígado...) pela ativação do RANK-L. [33] O seu efeito consiste na diminuição da atividade dos osteoclastos, contudo ao manterem estas células vivas permitem a manutenção das vias de sinalização parácrinas com os osteoblastos. O efeito final resulta numa limitação da reabsorção óssea dos osteoclastos com a manutenção da formação óssea. [12] De entre os vários inibidores da catepsina K estudados, o **odanacatib** foi o único a entrar num ensaio clínico de fase III (LOFT – *The Long-Term Odanacatib Fracture Trial*) onde de facto mostrou uma redução da reabsorção (50%) com uma menor diminuição da formação óssea [2] ao nível dos marcadores ósseos de remodelação óssea. Este fármaco foi associado a um aumento do risco de ocorrência de AVC isquémico, conduzindo à sua saída do processo de aprovação pela FDA. Outros efeitos adversos reportados foram lesões cutâneas tipo morfeia; infeções respiratórias graves ou fraturas femorais atípicas.

ONO-5334 é outro exemplo de um inibidor da catepsina K estudado num ensaio clínico de fase II. Porém, presentemente não existem ensaios em desenvolvimento

com este agente. [33]

PROBIÓTICOS

Os probióticos são atualmente definidos como “microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro”. [34] Na sua maioria bactérias (como por exemplo *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Escherichia* e *Bifidobacterium*) podem ser encontrados em suplementos dietéticos ou produtos fermentados. [8] Alguns produtos laticínios são enriquecidos com probióticos de acordo com critérios específicos, de forma a trazer benefícios à saúde humana. [34] Salienta-se a importância na absorção de diversos minerais como o cálcio, magnésio e fosfato para o aumento da DMO. Por exemplo, a regulação do pH intestinal por algumas bactérias é fundamental na absorção do cálcio. A disfunção da mucosa intestinal relaciona-se com efeitos deletérios para o osso, ou seja, com o aumento da permeabilidade desta barreira produtos bacterianos tóxicos podem entrar em circulação, resultando em endotoxemia. [35] Estudos em animais demonstraram a inibição da expressão de genes inflamatórios e citocinas pró-osteoclastogênicas por bactérias como os *Lactobacilli*. [8] Em doentes com sistemas imunes comprometidos os probióticos podem trazer consequências adversas como sépsis ou isquemia intestinal, por isso devem ser utilizados com cuidado. [34] Estes estudos em modelos animais mostraram-se promissores em termos de eficácia e segurança [8], mas mais estudos sobre os mecanismos através dos quais exercem os seus efeitos na regulação dos osteoblastos/osteoclastos e sobre a sua tolerabilidade e segurança são essenciais para que possam servir como terapêuticas da osteoporose. [34]

Grupo Farmacológico	Fármaco	Via de administração	Efeito no aumento da DMO	Efeito na diminuição do risco de fratura
Aprovados pela FDA/Europa				
Agentes Anti-reabsortivos	Alendronato	Oral	Vertebral – 6,2%; anca – 4,1%	Vertebral – 47%; não-vertebral – 16%; anca 51%
	Risendronato	Oral	Trocâter – 3,3%	Vertebral – 36%; não-vertebral – 27%; anca 40%
	Ácido Zolendróico	EV	Coluna lombar – 3,2%; anca – 24%	vertebral – 70%; não-vertebral – 25%; anca – 40%
	Denosumab	SC	Coluna lombar – 9,2-18,4%; anca – 4-8,3%	Vertebral – 68%; não-vertebral – 20%; anca 40%
	Terapêutica Hormonal (ET/HT)	Oral	Coluna lombar – 7,6%; anca – 4,5%	ET/HT Vertebral – 38%/35%; anca - 39%/33%
	Raloxifeno	Oral	Coluna lombar – 1,8%; anca – 2,1%	Vertebral – 35-43%; não-vertebral – 10%
	Bazedoxifeno + HT	Oral	Coluna lombar – 0,5-1,6%; anca – 0,5-1,5%	Não avaliado
	Calcitonina (descontinuado)	Spray nasal/IM	Coluna lombar – 1-1,5%	Vertebral – 60%
Agentes Anabólicos	Teriparatida	SC	Vertebral – 8,6-13%; anca – 3,5-6%	Vertebral – 65-69%; não-vertebral – 53%
	PTH 1-84 (descontinuado pela FDA)	SC	Coluna lombar – 6,9%; colo femoral – 2,5%	Vertebral – 60%; sem efeito nas não-vertebrais
Novos tratamentos				
Agentes Anti-reabsortivos	Odanacatib (descontinuado)	Oral	Vertebral – 11,9%; anca total – 8,5%; colo femoral – 9,8%	Anca – 47%; não-vertebral – 23%; vertebrais clínicas – 72%
	ONO-5334 (sem estudos futuros)	Oral	vertebral – 3,7-5,1%; anca total – 3%; colo femoral – 2,6%	Não avaliado
	Ranelato de Estrôncio (descontinuado)	Oral	Dose-dependente: coluna lombar - 2,39 – 5,4%; anca total – 1,02-8,25%; colo femoral – 2,5-8,25%	Vertebral – 37-40%; não-vertebral – 13%; anca – 5%
Agentes Anabólicos	Abaloparatide [22] (aprovado pela FDA)	SC	Coluna lombar – 9,2%; anca total – 3,44%; colo femoral – 2,9% (estudo fase III ACTIVE https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01343004?term=ACTIVE+abaloparatide&rank=1&sect=X01256#all)	Vertebral – 86%; não-vertebral – 43%
	Romosozumab (sob processo de aprovação)	SC	Dose- dependente: coluna lombar – 5,4-11,3%; anca total – 4,1%; colo femoral – 3,7%	Não avaliado
	Blosozumab	SC/EV	Dose- dependente: coluna lombar – 8,4-17,0%; anca total – 2,1-6,3%; colo femoral – 2,7-6,3%	Não avaliado
Terapia Combinada	Alendronato + Teriparatida	Oral/SC	Coluna lombar – 14,8% (vs 18,1% pelo Teriparatida e 7,9% alendronato); sem diferença na anca total	Não avaliado
	Ácido Zolendróico + Teriparatida	EV/SC	Coluna lombar – 7,5%; anca total – 2,3% (vs 7,0%; 1,1% com Teriparatida monoterapia e 4,4%; 2,2% com Ácido zolendróico monoterapia, respetivamente)	Não avaliado
	Denosumab + Teriparatida	SC/SC	Coluna lombar – 9,1%; anca total – 4,9%; colo femoral – 4,2% (vs 6,2%; 0,7%; 0,8% com Teriparatida em monoterapia e 5,5%; 2,5%; 2,1% com Denosumab em monoterapia, respetivamente)	Não avaliado

	Raloxifeno + Teriparatida	Oral/SC	Coluna lombar – 6,2%; anca total – 2,3%; colo femoral – 2,2% (vs 5,2%; 0,8%; 1,1% com Teriparatida em monoterapia, respetivamente)	Não avaliado
Terapia Sequencial	2 anos de Teriparatida seguidos de 2 anos de Denosumab (<i>DATA-Switch</i>) [22]	SC/SC	Coluna vertebral – 9,4%; colo femoral – 5,8%	Não avaliado
	1 ano de Romosozumab seguidos de 1 ano de Denosumab (<i>FRAME study</i>) [23]	SC/SC	Resultados não disponíveis em https://clinicaltrials.gov , contudo segundo [23] os aumentos da DMO equivalem a 7 anos de terapia com monoterapia de Denosumab	Vertebrais – 75%
	1 ano de Romosozumab seguido de 1 ano de Alendronato (<i>ARCH study</i>) (resultados sob revisão) [24]	SC/Oral	Vertebral - 15,2%; anca total - 7,1%	Vertebrais – 48%; não-vertebrais – 19%
	Tratamento inicial com bisfosfonatos seguido de 12 meses de Romosozumab ou 12 meses de Teriparatida (<i>STRUCTURE Study</i>) [24]	Oral/SC	Vertebral - 9,8% com romosozumab vs 5,4% com Teriparatida; anca total - 2,9% com Romosozumab vs (-0.5%) com Teriparatida	Resultados não disponíveis

Tabela 1 – Resumo das características dos fármacos aprovados/novos fármacos para o tratamento da osteoporose segundo os resultados de ensaios clínicos. (Adaptado de [2])

CONCLUSÃO

O envelhecimento e crescimento populacional crescentes acarretam cada vez mais custos para a sociedade. As terapêuticas disponíveis atualmente para o tratamento da osteoporose estão em constante evolução, e novos ensaios clínicos em fases precoces continuam a ser desenvolvidos. Através do conhecimento da biologia celular do osso foi possível aumentar o espectro de fármacos para o tratamento desta patologia. Um tratamento mais individualizado com novas possibilidades anabólicas pode fazer pensar a longo prazo não apenas na prevenção, mas também na reversão desta patologia. [36] O custo, efeitos adversos e o efeito na redução do risco de novas fraturas ditam a escolha do fármaco para cada paciente. [16] A abordagem deve sempre começar pela correção dos fatores de risco, incluindo medidas não farmacológicas. Os bisfosfonatos orais constituem a primeira linha de tratamento, justificado pelo seu baixo custo. Nos doentes com intolerância/contra-indicação para bisfosfonatos orais ou baixa aderência podem recorrer ao ácido zolendrónico ou denosumab subcutâneo. O teriparatida constitui uma opção para os doentes com alto risco de fraturas. [4]

Os agentes anabólicos emergentes como o abaloparatide e o romosozumab demonstram resultados promissores no tratamento da osteoporose severa, sendo mais eficazes não só a prevenir fraturas, como o atingir os seus benefícios de modo mais rápido. [24] No entanto, algumas limitações podem ser apontadas com estes fármacos: a sua capacidade em reduzir as fraturas não vertebrais é inferior à observada nas fraturas vertebrais; tratamentos a longo prazo evidenciaram alguns efeitos adversos e o seu custo elevado limita a sua utilização a grupos muito restritos. [2]

REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization. (2007). WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. *Summary Meeting Report Brussels, Belgium, 5-7 May 2004*.
- [2] Tabatabaei-Malazy O., Salari P., Khashayar P., and Larijani B. (2017) New horizons in treatment of osteoporosis. *DARU, J. Pharm. Sci.*. 10.1186/s40199-017-0167-z
- [3] Hernlund E. Svedbom A., Ivergard M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. McCloskey E.V., Jonsson B., Kanis J. A. (2013) 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.* 8:136
- [4] Rodrigues A. M., Canhão H., Marques A., et al. (2018) Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis. *Acta Reumatol. Port.*, 43(1):10-31.
- [5] Direção-Geral de Saúde (2011) Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusia. *Norma n° 27/2011 de 29/09/2011*. <https://www.dgs.pt/?cr=21174>. Acedido a 10 de outubro de 2018.
- [6] Bandeira L. and Bilezikian J. P. (2017) Novel Therapies for Postmenopausal *Osteoporosis*. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 46(1):207-219
- [7] Curtis E. M., Moon R. J., Dennison E. M., Harvey N. C., Cooper C. (2016) Recent Advances in the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Clin Med (Lond)*. 16(4): 360–364
- [8] Collins F. L., Rios-Arce N. D., Schepper J. D., Parameswaran N., McCabe L. R. (2017) The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis *Microbiol Spectr* 5(4):.
- [9] Zhou X., Deng H., Shen X., and Lei Q. (2018) Effect of balance training on falls in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis *J. Rehabil. Med.*, 50(7):577-581
- [10] Christopher Gallagher J. and Tella S. H., (2014) Prevention and treatment of osteoporosis, *J Steroid Biochem Mol Biol.* 142:155-170
- [11] Aparisi F. (2016) Vertebroplasty and Kyphoplasty in Vertebral Osteoporotic Fractures. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 20(4):382-391
- [12] Khosla S. and Hofbauer L. C. (2017) Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5(11):898-907

- [13] Chan C. K. Y., Mason A., Cooper C., Dennison E. (2016) Novel Advances in the Treatment of Osteoporosis. *Br Med Bull.* 119(1):129–142
- [14] Rosen H. D.(2018) The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. <https://www.uptodate.com/contents/the-use-of-bisphosphonates-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis>. Acedido a 08 de outubro de 2018.
- [15] Diez-Perez A., Naylor K. E., Abrahamsen B., *et al.* (2017) International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos. Int.* 28(3):767-774
- [16] Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittoes N., Gregson C., Harvey N., Hope S., Kanis J. A., McCloskey E. V., Poole K. E. S., Reid D. M., Selby P., Thompson E., Thurston A., Vine N., The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) (2017) UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 12:43
- [17] Deeks E. D. (2018) Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs and Aging.* 35(2):163-173
- [18] Iranikhah M., Deas C., Murphy P., Freeman M. K. (2018) Effects of denosumab after treatment discontinuation: A review of the literature. *Consult. Pharm.* 33:142-51
- [19] Prior J. C., Seifert-Klauss V. R, Giustini D., Adachi J. D., Kalyan S., Goshtasebi A. (2017) Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy - a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 17(3):146-154
- [20] Qaseem A., Forciea M. A., McLean R. M., Denberg T. D. (2017) Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American college of physicians. *Ann. Intern. Med.*, 166(11):818-839
- [21] Bandeira L., Lewiecki E. M., Bilezikian J. P. (2016) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 12(6):681-9
- [22] Leder B. Z. (2017) Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-related Protein Analogs in Osteoporosis Therapy. *Curr Osteoporos Rep.* 15(2):110-119
- [23] Tabacco G., Bilezikian J. P. (2018) Osteoanabolic and Dual Action Drugs,” *Br. J. Clin. Pharmacol.* doi: 10.1111/bcp.13766
- [24] Langdahl B. L. and Andersen J. D. (2018) Treatment of Osteoporosis: Unmet Needs and Emerging Solutions” *J. Bone Metab.* 25(3):133-140
- [25] Ramchand S. K. and Seeman E. (2018) Advances and Unmet Needs in the Therapeutics of

- Bone Fragility” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 9:505
- [26] McClung M. R. (2017) Sclerostin antibodies in osteoporosis: latest evidence and therapeutic potential. *Ther. Adv. Musculoskel Dis*, 9(10):263-270
- [27] Dede A. D., Makras P., Anastasilakis A. D. (2017) Investigational anabolic agents for the treatment of osteoporosis: an update on recent developments. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 26(10):1137-1144
- [28] Fitzpatrick L. A., Dabrowski C. E., Cicconetti G., Gordon D. N., Papapoulos S., Bone H. G., Bilezikian J. P. (2011) The Effects of Romacaleret, a Calcium-Sensing Receptor Antagonist, on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96(8):2441
- [29] Cosman F., Gilchrist N., McClung M., Foldes J., de Villiers T., Santora A., Leung A., Samanta S., Heyden N., McGinnis J. P., Rosenberg E., Denker A. E. (2016) A phase 2 study of MK-5442, a calcium-sensing receptor antagonist, in postmenopausal women with osteoporosis after long-term use of oral bisphosphonates *Osteoporos. Int.* 27:377-386
- [30] Asafo-Adjei T. A., Chen A. J., Najarzadeh A., Puleo D. A. (2016) Advances in Controlled Drug Delivery for Treatment of Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 14(5): 226-238
- [31] Peña J. M., Aspberg S., MacFadyen J., Glynn R. J., Solomon D. H., Ridker P. M. (2015) Statin Therapy and Risk of Fracture: Results from the JUPITER Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 175(2): 171-177
- [32] An T., Hao J., Sun S., Li R., Yang M., Cheng G., Zou M. (2017) Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 28(1):47-57
- [33] Drake M. T., Clarke B. L., Oursler M. J., Khosla S. (2017) Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned. *Endocr. Rev.* 38(4):325-350
- [34] Schepper J. D., Irwin R., Kang J., Dageais K., Lemon T., Shinouskis A., Parameswaran N., McCabe L. R. (2017) Probiotics in gut-bone signaling. *Adv Exp Med Biol* 1033:225-247
- [35] Chen Y. C., Greenbaum J., Shen H., Deng H. W. (2017) Association Between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102(10):3635-3646
- [36] Rachner T. D., Khosla S., Hofbauer L. C. (2011) New Horizons in Osteoporosis. *Lancet.* 377(9773)1276-1287