



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa



Sebastião Cezar Radominski^{a,*}, Wanderley Bernardo^b, Ana Patrícia de Paula^c, Ben-Hur Albergaria^d, Caio Moreira^e, Cesar Eduardo Fernandes^f, Charllles H.M. Castro^g, Cristiano Augusto de Freitas Zerbini^h, Diogo S. Domicianoⁱ, Laura M.C. Mendonça^j, Luciano de Melo Pompei^f, Mailze Campos Bezerra^k, Marco Antônio R. Loures^l, Maria Celeste Osório Wender^m, Marise Lazaretti-Castro^g, Rosa M.R. Pereiraⁱ, Sergio Setsuo Maeda^g, Vera Lúcia Szejnfeld^g e Victoria Z.C. Borba^a

^a Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Associação Médica Brasileira (AMB), Projeto Diretrizes, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Brasília, DF, Brasil

^d Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

^e Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^f Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^g Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^h Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic), São Paulo, SP, Brasil

ⁱ Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^j Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^k Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

^l Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR, Brasil

^m Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 8 de novembro de 2016

Aceito em 24 de maio de 2017

On-line em 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Osteoporose

Mulher

Menopausa

R E S U M O

A osteoporose é a principal causa de fraturas na população acima de 50 anos. É uma doença silenciosa que afeta especialmente as mulheres na pós-menopausa e idosos e tem elevada taxa de morbimortalidade. O principal objetivo do tratamento da osteoporose é a prevenção das fraturas. A identificação dessa população de risco através do diagnóstico e tratamento precoces é de fundamental importância. A última diretriz brasileira para tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa foi elaborada em 2002. Desde então foram desenvolvidas novas estratégias de diagnóstico da osteoporose, bem como fármacos com novos mecanismos de ação foram adicionados ao arsenal terapêutico. A Comissão de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas da Sociedade Brasileira de Reumatologia em

* Autor para correspondência.

E-mail: rbr@uol.com.br (S.C. Radominski).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.001>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diretrizes
Diagnóstico
Terapia

conjunto com a Associação Médica Brasileira e sociedades afins desenvolveu esta atualização da diretriz do tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa de acordo com as melhores evidências científicas disponíveis. Esta atualização é destinada aos profissionais das várias especialidades médicas e da área da saúde envolvidos no tratamento da osteoporose, médicos em geral e organizações relacionadas à saúde.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis

A B S T R A C T

Keywords:
Osteoporosis
Woman
Menopause
Guidelines
Diagnosis
Therapy

Osteoporosis is the leading cause of fractures in the population older than 50 years. This silent disease affects primarily postmenopausal women and the elderly, and the morbidity and mortality rates are high. The main goal of treating osteoporosis is the prevention of fractures. The identification of populations at risk through early diagnosis and treatment is essential. The last Brazilian guideline for the treatment of postmenopausal osteoporosis was elaborated in 2002. Since then, new strategies for diagnosis and risk stratification have been developed, and drugs with novel action mechanisms have been added to the therapeutic arsenal. The Osteoporosis and Osteometabolic Diseases Committee of the Brazilian Society of Rheumatology, in conjunction with the Brazilian Medical Association and other Societies, has developed this update of the guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis according to the best scientific evidence available. This update is intended for professionals in many medical and health specialties involved in the treatment of osteoporosis, for physicians in general and for health-related organizations.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A osteoporose é uma doença caracterizada pela fragilidade óssea e alterações na sua microarquitetura, tem como desfecho clínico mais importante a ocorrência de fraturas por baixo impacto^{1D} e afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo.^{2D}

Nos Estados Unidos, anualmente, ocorrem mais de dois milhões de fraturas relacionadas à osteoporose, especialmente em mulheres (70%), com elevada taxa de morbimortalidade. Além disso, os custos gerais anuais do tratamento desses eventos superam os 25 bilhões de dólares.^{3C}

As fraturas por osteoporose ocorrem mais frequentemente nas vértebras, no rádio distal e no fêmur proximal. Essas fraturas ocasionam dor, incapacidade física, deformidades e promovem deterioração da qualidade e expectativa de vida. As fraturas do quadril são as mais graves e aumentam a taxa de mortalidade em 12 a 20% nos dois anos seguintes à fratura. Mais de 50% dos que sobreviveram a uma fratura de quadril são incapazes de ter uma vida independente e muitos deles necessitam viver em ambientes institucionalizados.^{4D}

A baixa densidade mineral óssea (DMO), especialmente no colo femoral é um forte preditor de fraturas. A cada redução de um desvio padrão na DMO, o risco de fratura aumenta em duas a três vezes. Além da baixa DMO, é importante a identificação dos fatores clínicos de risco para osteoporose e fraturas, pois nos auxiliam na avaliação do risco absoluto de fratura para cada indivíduo e na seleção dos pacientes a serem tratados.^{5C}

Vários trabalhos epidemiológicos que ressaltam a importância dos fatores de risco para osteoporose e fraturas no Brasil foram publicados na última década.^{6A,7A,8A} A última diretriz brasileira sobre o tratamento da osteoporose na pós-menopausa foi publicada em 2002.^{9D}

Quais são os fatores de risco relacionados à osteoporose e às fraturas na pós-menopausa?

A osteoporose não apresenta manifestações clínicas específicas até que ocorra a primeira fratura. Portanto, a história clínica e o exame físico detalhados devem ser feitos em todos os pacientes com o objetivo de identificar fatores que possam contribuir para perda de massa óssea, bem como avaliar fatores preditivos para futuras fraturas e excluir causas secundárias de osteoporose. Alguns fatores de risco são passíveis de reversão.^{10D}

Os fatores de risco mais importantes relacionados à osteoporose e a fraturas na pós-menopausa são: idade, sexo feminino, etnia branca ou oriental, história prévia pessoal e familiar de fratura, baixa DMO do colo de fêmur, baixo índice de massa corporal, uso de glicocorticoide oral (dose \geq 5,0 mg/dia de prednisona por período superior a três meses), fatores ambientais, inclusive o tabagismo, ingestão abusiva de bebidas alcoólicas (\geq três unidades ao dia), inatividade física e baixa ingestão dietética de cálcio.^{11D}

Tabela 1 – Investigação inicial da osteoporose pós-menopausa. Modificado de Papaioannou A et al.¹⁰

Exames de rotina

Hemograma completo
 Cálcio, fósforo e fosfatase alcalina
 Testes de função tireoidiana
 Vitamina D (25OH)
 Calciúria de 24 horas
 Creatinina
 DMO
 RX lateral de coluna torácica e lombar

Exames específicos

De acordo com a suspeita clínica

Devido à alta prevalência de causas secundárias de osteoporose, sendo muitas delas subclínicas, recomenda-se para todos os pacientes antes de se iniciar qualquer tratamento uma avaliação laboratorial mínima que inclua hemograma completo, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, função tireoidiana e dosagem da 25(OH) vitamina D sérica, calciúria de 24 horas, além de radiografia simples lateral da coluna torácica e lombar e a medida da DMO na coluna lombar e fêmur proximal. Outros testes específicos devem ser feitos, apenas, em pacientes com suspeita clínica de doenças associadas como as doenças gastrointestinais (síndrome de má absorção intestinal, doença inflamatória, doença celíaca), de doenças endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismo e diabetes mellitus), reumatológicas, doenças pulmonares crônicas e outras (tabela 1).^{10D}

Os marcadores de remodelação óssea são úteis para avaliar o efeito de medicamentos, do próprio envelhecimento ou de alguma doença sobre as taxas de reabsorção e formação óssea, em um determinado intervalo de tempo, mas não devem ser usados para o diagnóstico da osteoporose nem para a escolha da medicação a ser prescrita. Os mais usados são o CTx sérico, como marcador de reabsorção, e o P1NP sérico, como marcador de formação óssea. Índices elevados do CTx sérico podem indicar perda rápida de massa óssea e apresentam correlação moderada como fator de risco para osteoporose e fraturas, independentemente da densidade óssea.^{12A,13B,14B} Seu uso na prática clínica é limitado por sua alta variabilidade entre os ensaios e pobre valor preditivo em um mesmo paciente. Podem se alterar rapidamente em resposta ao tratamento medicamentoso e ser úteis em algumas situações específicas como para avaliar a adesão, absorção ou falha de resposta ao tratamento medicamentoso.^{15A,16A}

Os inibidores de aromatase,^{17B} os análogos de GnRH,^{18B} a terapia antirretroviral^{19B} e medroxiprogesterona,^{20D} bem como os anticonvulsivantes e anticoagulantes,^{11D} têm sido relacionados como fatores de risco para a osteoporose.

O risco de quedas deve ser considerado na avaliação dos pacientes com osteoporose, uma vez que eventos recorrentes constituem, *per se*, fator de risco independente para fraturas, particularmente quando existe comprometimento neurológico como hemiparesia, doença de Parkinson, demência e quadros de vertigens, alcoolismo e deficiência visual.^{21B} Apesar disso, sua importância é frequentemente negligenciada. Em termos comparativos, enquanto um desvio padrão de redução na DMO aumenta o risco para fratura de quadril em cerca de duas a duas vezes e meia, uma queda para o lado,

incrementa o risco em três a cinco vezes. Quando esse tipo de queda provoca um impacto maior sobre o trocânter do que no fêmur proximal, o risco de fratura do quadril aumenta aproximadamente 30 vezes.^{22B}

Recomendação

Todos os pacientes com diagnóstico de osteoporose devem ser avaliados para fatores de risco, antes do início do tratamento para a osteoporose e fraturas, por meio de história e exame físico minuciosos e exames laboratoriais mínimos. Em casos de suspeita clínica, testes laboratoriais específicos devem ser solicitados para diagnóstico de causas de osteoporose secundária.

Deve-se intervir sobre os fatores de risco que são modificáveis nas mulheres na pós-menopausa, inclusive estímulo para a prática de atividade física, abandono do tabagismo, restrição de medicações sedativas e hipnóticas, bem como outros motivos que possam reduzir a massa óssea. A correção de déficits visuais e a implantação de medidas para minimizar o risco de quedas são de fundamental importância (apoios e tapetes antiderrapantes no banheiro, pisos escorregadios, tapetes soltos, melhoria da luminosidade e cuidados com escadas e degraus).

Tratamento não farmacológico da osteoporose pós-menopausa

Quais as evidências de exercícios físicos para redução no risco de queda e melhoria na qualidade de vida de mulheres com osteoporose pós-menopausa?

Ensaio clínico têm comprovado que a indicação de programa de atividade física supervisionada promove melhorias da capacidade funcional, força muscular, equilíbrio, coordenação, melhoria da flexibilidade e qualidade de vida.^{23A,24A} Um programa de exercícios para a prevenção de quedas randomizou mulheres na pós-menopausa (entre 55 e 75 anos), com diagnóstico de osteoporose, em dois grupos: o primeiro para fortalecimento progressivo de quadriceps e treinamento de propriocepção associada à terapia medicamentosa e o segundo para tratamento medicamentoso apenas com bifosfonatos, com duração de 18 semanas.^{25B} Nesse estudo, pode-se verificar que mulheres submetidas ao programa de exercícios tiveram menor incidência de quedas em comparação com aquelas mantidas apenas sob tratamento farmacológico em seis meses de seguimento (RRA = 0,38; IC95% 0,18-0,52; NNT = 2).^{25B} Do mesmo modo, outro programa de exercícios de fortalecimento muscular, com o intuito de melhorar o controle postural, randomizou mulheres na pós-menopausa (72,8 ± 3,6 anos) com osteoporose para três grupos de intervenção: 1) treinamento do equilíbrio com fortalecimento muscular; 2) treinamento do equilíbrio com alongamento e 3) controles, mantidas sem atividade física.^{26B} Após oito semanas, foi possível observar que mulheres dos grupos 1 e 2 tiveram aumento significativo da força de dorsiflexão, flexão do joelho, bem como aumento na amplitude de movimento.^{26B} Um estudo randomizado, controlado, com duração de 12 meses, analisou o impacto exercido pela prática

de exercício físico em circuito, sobre a mobilidade, equilíbrio e qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa com osteoporose estabelecida (fratura vertebral prévia). Foi possível verificar, após três meses do início da intervenção, melhoria significativa da mobilidade e dos domínios analisados para qualidade de vida pelos questionários GHQ-20 (*General Health Questionnaire*) e QUALEFFO-41 (*Quality of Life Questionnaire issued by the European Foundation for Osteoporosis*).^{27B}

Recomendação

Exercícios físicos resistidos, supervisionados, principalmente que envolvam fortalecimento de quadríceps e exercícios com suporte do próprio peso devem ser recomendados para pacientes na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose ou osteopenia, uma vez que se encontram associados com redução do número de quedas. Ensaios clínicos randomizados têm confirmado que a implantação de programa de atividade física contribui, de maneira significativa, para melhor flexibilidade, equilíbrio, ganho de força muscular e melhoria da qualidade de vida, reduz o risco de quedas, embora ainda não existam evidências substanciais para a redução de fraturas com a implantação da atividade física.

Quais as evidências da ingestão de cálcio para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa?

O cálcio é um nutriente essencial na regulação da homeostase do tecido ósseo. A ingestão adequada de cálcio é extremamente importante em um programa de prevenção e tratamento da osteoporose, bem como para a saúde óssea geral em qualquer idade, embora as necessidades diárias de cálcio variem conforme a idade. O *Institute of Medicine (IOM)*, em 2011, estabeleceu as necessidades diárias de cálcio por faixa etária.^{28D} Para adultos acima de 50 anos, a ingestão diária recomendada é de 1200 mg, inclusive cálcio da dieta mais suplementos (em casos de ingestão alimentar deficiente).

Desde o fim do século passado vários trabalhos têm mostrado a importância do cálcio no tratamento da osteoporose (a maioria em associação com a vitamina D) com efeito modesto sobre a prevenção de fraturas.^{29A,30A}

Em recente metanálise publicada pela *National Osteoporosis Foundation (NOF)*, os dados mostraram 15% de redução do risco global de fraturas (*Summary Relative Risk Estimatives*) (SRRE = 0,85%; IC95% 0,73-0,98) e 30% do risco de fratura de quadril (SRRE = 0,70; IC95% 0,56-0,87).^{31A} Em ensaio clínico, com sete anos de seguimento, o *WHI CaD Study – Women’s Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study*, envolvendo 36.282 mulheres na pós menopausa, de maioria branca, foram randomizadas as participantes para receber a associação de Ca/Vit D (1000mg de cálcio e 400Ui de vit D) ou placebo. Durante o seguimento, identificou-se que a DMO do quadril foi significativamente maior no grupo suplementado, embora sem redução significativa do risco de fraturas de quadril (HR = 0,88; IC95% 0,72-1,09), fraturas vertebrais clínicas (HR = 0,90; IC95% 0,74-1,1) e fraturas totais (HR = 0,96; IC95% 0,91-1,02).^{32A} Com relação aos eventos adversos, pode-se observar que a ocorrência de cálculos renais foi 17% maior nas pacientes submetidas

ao tratamento (HR = 1,17; IC95% 1,02-1,34), mas sem diferença significativa dos eventos cardiovasculares, distúrbios gastrointestinais, como constipação, e neoplasias.^{32A}

O papel da suplementação do cálcio, isoladamente, para a redução da perda óssea é comprometido em muitos estudos, porque na maioria das vezes, os suplementos de cálcio apresentam-se associados à administração de vitamina D.^{33C}

A dose ótima diária de cálcio e o uso de suplementos ainda é controversa, especialmente em relação a eventos adversos. Uma coorte sueca de pacientes com alta ingestão diária de cálcio (> 1500 mg/d considerando o cálcio da dieta mais suplemento) mostrou aumento de 40% em todas as causas de mortalidade (HR = 1,40; IC95% 1,17-1,67).^{34B}

Numa metanálise que incluiu uma subpopulação de 16.718 pacientes do estudo WHI que não usavam suplemento de cálcio ou vitamina D no início do estudo e que foram randomizados para começar a usá-los, foi possível identificar aumento significativo para a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou revascularização miocárdica (p = 0,004).^{35A} Por outro lado, o uso de baixas doses de cálcio diárias (< 700 mg/d comparados com 1.400 mg/d) também se associou a aumento do risco cardiovascular.^{36B}

Uma metanálise recente de estudos controlados e randomizados não achou diferença estatística em internações e mortes em mulheres com osteoporose pós-menopausa sob suplementação de cálcio.^{37A}

Em uma análise de 10 anos do estudo MESA (*Multi-ethnic Study of Atherosclerosis*), em uma coorte multiétnica, observou-se discreta redução da aterosclerose coronariana pela tomografia (score de cálcio) em mulheres que ingeriram, apenas por meio da dieta, uma média de 1081 mg de cálcio por dia. Os pacientes que tomaram suplementos de cálcio tiveram 20% mais risco de calcificação coronariana do que os que não receberam suplementação (RR=1,22; IC95% 1,07-1,39).^{38A}

Com relação à controvérsia sobre a suplementação de cálcio e eventos cardiovasculares, mais estudos randomizados, controlados e prospectivos, do que apenas metanálises e subgrupos de outros estudos, deveriam ser feitos para que melhores níveis de evidência estivessem disponíveis para os clínicos.^{39C}

Importante salientar que a ingestão dietética diária de cálcio no Brasil está abaixo das recomendações do IOM (400 mg, em média, independente da região, sexo e idade).^{40A}

As mulheres após os 50 anos com osteopenia ou osteoporose devem ser estimuladas a ingerir cálcio preferencialmente da dieta. Existem calculadoras que ajudam a conhecer os alimentos ricos em cálcio e o quanto de cálcio é ingerido por dia.⁴¹ <https://www.iofbo>. Em pacientes intolerantes à lactose ou que por outros motivos não possam atingir a recomendação diária, a suplementação de cálcio é uma opção.

Vários suplementos de cálcio estão disponíveis para suplementação. O carbonato e o fosfato tribásico de cálcio são os que contêm a maior biodisponibilidade de cálcio, cerca de 40%. O carbonato de cálcio apresenta mais problemas gastrointestinais (como constipação, por exemplo) e é mais bem absorvido quando ingerido com as refeições. O citrato de cálcio apresenta menor biodisponibilidade de cálcio (21%) e são necessários mais comprimidos para se atingir a dose desejada. É uma opção aos pacientes com nefrolitíase ou com antecedentes de cirurgia gástrica (gastrectomias) ou bariátrica e está

disponível. A suplementação de cálcio não deve exceder 500 a 600 mg por dose independente da preparação, visto que o fracionamento aumenta a absorção.^{42D}

Recomendação

Em mulheres com mais de 50 anos, é recomendado e seguro o consumo de até 1.200 mg de cálcio ao dia, preferencialmente por meio da dieta, especialmente com o consumo de leite e derivados. Quando há impossibilidade de fazê-lo por meio de fontes nutricionais, é recomendável a administração de suplementos de cálcio, com avaliação de riscos e benefícios. Apesar de o uso complementar do cálcio e da vitamina D ser fundamental para a mineralização óssea adequada, não se recomenda o tratamento da osteoporose em pacientes na pós-menopausa exclusivamente com cálcio associado ou não com a vitamina D.

Quais as recomendações para o uso da Vitamina D no tratamento da osteoporose pós-menopausa?

A vitamina D é um pró-hormônio sintetizado na pele pela exposição aos raios ultravioleta B (UVB) da luz solar. As fontes de vitamina D alimentares são escassas e os seres humanos dependem principalmente da produção cutânea pelos raios UVB solares. A vitamina D, produzida na pele ou ingerida, sofre transformações químicas até se transformar em sua forma ativa (calcitriol), com importantes funções na fisiologia osteomineral, especialmente no que se refere à absorção intestinal e à homeostase do cálcio.^{43D,44D}

Além de seu papel na absorção intestinal de cálcio, a vitamina D exerce importante ação na musculatura periférica e no equilíbrio, podendo interferir no risco de quedas. A deficiência de vitamina D é comum em pacientes com osteoporose^{45B} e fraturas de quadril.^{46B}

A concentração plasmática da vitamina D pode ser avaliada pela dosagem da 25 hidroxivitamina D (25(OH)D).^{47D,48D} Essa medida é recomendada na suspeita de deficiência de vitamina D, sobretudo em populações de risco, como pacientes com osteoporose e outras situações clínicas osteopenizantes, em potencial.^{47D,48D} De acordo com as recomendações da força-tarefa do Serviço de Prevenção do Estados Unidos, não existem evidências que apoiem a dosagem da vitamina D na população em geral.^{49A}

Concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) são classificadas como deficientes para a população geral mas valores entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) são ainda considerados insuficientes para indivíduos com risco para osteoporose.²⁸ As concentrações ideais (suficientes) estão entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L). Esses valores foram reconhecidos pela *Endocrine Society* e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.^{47D,48D}

Uma metanálise de estudos em mulheres na pós-menopausa demonstrou significativa diminuição do risco de fraturas de colo de fêmur e fraturas não vertebrais com suplementação de vitamina D em doses diárias acima de 800 UI.^{50A} Por outro lado, o grupo suplementado com cálcio e vitamina D do WHI apresentou discreto ganho de massa óssea

no colo do fêmur, mas sem redução significativa do risco de fraturas.^{32A} Outros estudos mostraram, em paralelo, aumento da força muscular, equilíbrio e redução de quedas com a suplementação de vitamina D.^{51A,52A}

Em adultos com deficiência de vitamina D (25[OH]D < 20ng/mL), recomenda-se a administração de uma dose de ataque de 7.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana por oito semanas, seguida da dose de manutenção entre 1.000 e 2.000 UI por dia.^{47D,48D} A inadequação dos níveis de vitamina D é tida como uma das potenciais causas para falha do tratamento medicamentoso da osteoporose (perda significativa de DMO e fraturas).^{53D,54A} Embora existam inúmeras evidências de associação de deficiência de vitamina D com várias doenças, doses elevadas de vitamina D não têm sido recomendadas, pois não existem ensaios clínicos fase III com resultados substanciais e uniformes. Um estudo mostrou que doses elevadas de vitamina D iguais ou maiores do que 500.000 UI administradas de uma só vez, em regimes anuais, podem elevar o risco de quedas e fraturas^{55A} e outro apresentou pioria funcional dos pacientes.^{56B}

Vários trabalhos publicados não comprovaram que a reposição de vitamina D foi capaz de reduzir a mortalidade geral,^{57A} prevenção do câncer^{58A} ou doenças cardiovasculares,^{59A} mesmo em altas doses.

Os dados encontrados são controversos e, portanto, serão necessários futuros estudos para se estabelecer alguma relação de causa e efeito da deficiência de vitamina D e doenças ou se a deficiência de vitamina D seria apenas mais um preditor de piores desfechos clínicos.

Recomendação

Em pacientes com osteoporose pós-menopausa, recomenda-se avaliar as concentrações plasmáticas da 25(OH)D antes de se iniciar o tratamento. Em pacientes deficientes de vitamina D, a reposição deve ser iniciada com 50.000 UI por semana durante oito semanas e, então, reavaliar. Como dose de manutenção, recomendam-se doses diárias de 1000-2000 UI e valores séricos acima de 30 ng/mL para a prevenção do hiperparatireoidismo secundário, melhoria da massa óssea, redução do risco de quedas. Tratamentos com altas doses de vitamina D não estão indicados.

Tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopausa

Quando indicar o tratamento farmacológico para osteoporose pós-menopausa?

Apesar da osteoporose representar um importante problema de saúde pública em todo o mundo, e disponibilidade de tratamentos efetivos para esta condição, persistem problemas na identificação de pacientes nos quais a intervenção farmacológica deva ser considerada.^{60C} O rastreamento e as estratégias de detecção de casos, com uso exclusivo da densitometria óssea são específicos (identificam pacientes de alto risco), mas não têm sensibilidade adequada (deixam de caracterizar corretamente muitos dos que irão sofrer fraturas). Portanto, estratégias que levem em consideração fatores

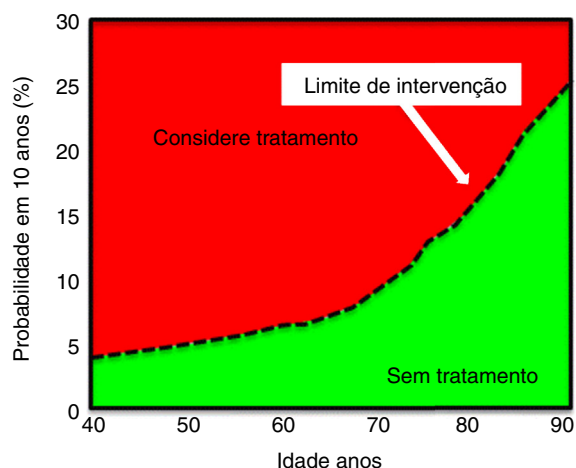


Figura 1 – Limite de intervenção FRAX com densitometria.⁶²

clínicos de risco podem adicionar informações sobre o risco individual de fratura, independentemente das medidas da DMO e, assim, melhor identificar o risco absoluto de fratura por osteoporose.^{61C}

A ferramenta FRAX Brasil é o primeiro modelo de predição de fraturas específico do país. Baseia-se na metodologia FRAX original, que foi validada externamente em várias coortes independentes, e calibrada com os dados epidemiológicos retrospectivos de fratura de quadril e de mortalidade mais consistentes disponíveis.^{62B,63A,64A,65A,66A}

Em síntese, FRAX é um algoritmo baseado em computador que calcula a probabilidade em 10 anos de uma fratura osteoporótica maior (fratura de quadril, vertebral, úmero ou punho) e de fratura de quadril. A probabilidade de fratura é calculada a partir dos seguintes fatores clínicos de risco: idade, sexo, índice de massa corporal e fatores de risco dicotômicos que compreendem fratura de fragilidade prévia, história parental de fratura de quadril, tabagismo atual, uso de glicocorticoides orais de longo prazo, artrite reumatoide, outras causas de osteoporose secundária e consumo de álcool. A DMO do colo femoral pode ser, opcionalmente, inserida para melhorar a predição do risco de fratura. A probabilidade de fratura é calculada considerando tanto o risco de fratura quanto o risco de morte. O uso de fatores clínicos de risco e as medidas da DMO melhoram a sensibilidade da predição de fraturas sem comprometer a especificidade. O uso de FRAX, na prática clínica, exige uma consideração da probabilidade de fratura na qual intervir, tanto para o tratamento (um limiar de intervenção) quanto para o teste de DMO (limiares de avaliação).^{67B}

Muitas diretrizes recomendam que as mulheres com uma fratura de fragilidade prévia possam ser consideradas para intervenção sem a necessidade de um teste de DMO (exceto para monitorar o tratamento), uma fratura anterior pode ser considerada como tendo um risco suficiente de que o tratamento pode ser recomendado.^{68B,69B}

Por essa razão, o limiar de intervenção em mulheres, sem fratura prévia, pode ser ajustado à probabilidade de fratura por idade específica equivalente a mulheres com fratura de fragilidade prévia. Em outras palavras, o limiar de intervenção (fig. 1) é fixado no “limiar de fratura”. Essa abordagem foi bem

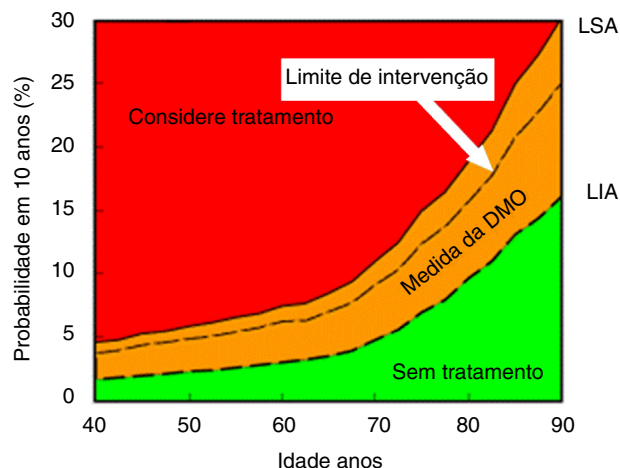


Figura 2 – Limite de avaliação FRAX sem densitometria. LIA, limite inferior de avaliação; LSA, limite superior de avaliação.⁶²

validada e mostrou-se custo-efetiva. Com relação aos limites de avaliação para medidas de DMO, dois limites (fig. 2) são especificamente estabelecidos. Uma probabilidade de limiar abaixo da qual nem o tratamento nem um teste de DMO devem ser considerados (limite inferior de avaliação) baseia-se na probabilidade de uma fratura de osteoporose em 10 anos equivalente a mulheres sem fatores de risco clínicos (e IMC de 25 kg/m² e sem medida de DMO). Isso é consistente com uma visão, na maioria das diretrizes clínicas, de que indivíduos sem fatores clínicos de risco não devem ser considerados elegíveis para avaliação.

Uma probabilidade de limiar acima da qual o tratamento pode ser recomendado, independentemente da DMO (limite superior de avaliação), é fixada em 1,2 vez o limiar de intervenção, pois quando os pacientes têm uma probabilidade de fratura de 20% ou mais do limiar de intervenção, quase nenhum indivíduo é reclassificado quando as probabilidades são recalculadas com a adição de DMO ao FRAX (UK National Osteoporosis Guideline Group – NOGG).^{70D} Recente recomendação do comitê de especialistas revisou as estratégias para identificar pacientes com elevado risco de osteoporose e fraturas.^{71D} Tendo em vista essas considerações, a seguinte abordagem pode ser recomendada para a tomada de decisões em nosso país.^{62B}

Dados preliminares do estudo Bravos, um estudo multicêntrico prospectivo sobre fraturas nas regiões Norte, Sudeste e Sul foram aceitos para publicação. Os resultados definitivos desse estudo podem melhorar a calibração e capacidade do FRAX Brasil de predição de fraturas segundo o trabalho “Incidence and mortality of hip fractures in Joinville, a community of the south of Brazil”, Silva DMW, Lazzareti-Castro M, Szejnfeld VL, Zerbini C, Eis SH, Borba VCZ, aceito para publicação no *Archives of Endocrinology and Metabolism*.

Recomendação

Pacientes com história de fratura de fragilidade prévia devem ser considerados para tratamento farmacológico sem a necessidade de uma avaliação adicional com a medida da

DMO, embora essa possa ser apropriada, particularmente em mulheres pós-menopáusicas mais jovens, e com finalidade de monitoramento do tratamento.

Pacientes com T-score igual ou menor do que -2,5 DP na coluna lombar, colo femoral, fêmur total ou radio 33% devem ser considerados para terapia farmacológica.

Em pacientes sem fraturas de fragilidade prévias, a estratégia de tratamento deve basear-se na avaliação da probabilidade em 10 anos com o FRAX Brasil e recomendações do NOGG.

Qual o intervalo recomendado para repetir o exame de Densitometria óssea?

Em pacientes com alto risco para fraturas pela DMO ou calculada, a DMO deve ser repetida a cada um a dois anos, conforme decisão médica. Em casos de perda significativa de massa óssea, as pacientes devem ser reavaliadas quanto à adesão ao tratamento, às questões relacionadas ao exame de densitometria óssea (equipamento, protocolos de aquisição e análise), às causas secundárias, inclusive deficiência de vitamina D e a presença de doenças ou medicamentos.^{53D,72C}

Os medicamentos aprovados no Brasil para o tratamento da Osteoporose nas mulheres na pós menopausa estão na [tabela 2](#).

Quais as evidências para a recomendação do uso da terapia hormonal para redução no risco de fratura na pós-menopausa?

Os estrogênios desempenham papel antirreabsortivo importante no metabolismo ósseo das mulheres na pré-menopausa. O hipostrogenismo, que ocorre após a menopausa, promove perda acelerada de massa óssea, mas pode ser atenuado com uso de terapia de reposição hormonal (TH).^{73C} Uma metanálise, publicada em 2002, que avaliou 57 ensaios clínicos randomizados, demonstrou aumento consistente da DMO na coluna lombar (6,8%, em média) e fêmur (4,1%, em média), após dois anos de tratamento.^{74A}

O WHI, embora não feito apenas em mulheres com osteoporose com indicação de tratamento farmacológico, em seu braço estroprogestativo, avaliou 16.608 mulheres menopausadas entre 50-79 anos que fizeram densitometria óssea em subgrupo de 1.024 participantes. Comparada com o placebo, após cinco anos de seguimento, em média, a TH com estrógenos equinos conjugados (EEC) associados à progesterona aumentou significativamente a DMO na coluna lombar e fêmur em 4,5% e 3,7%, respectivamente.^{75A}

O braço estrogênico isolado avaliou 10.739 mulheres menopausadas histerectomizadas, entre 50 e 79 anos, com densitometria feita em subgrupo de 938 participantes. Após seis anos, em média, houve aumento significante de 7,1% na coluna lombar e de 1,8% no fêmur daquelas que receberam EEC comparado com aumento de 1,9% na coluna e perda de 1,95% no fêmur no grupo placebo.^{76A}

O estudo WHI é o maior ensaio randomizado da TH controlado por placebo com dados de fratura. Tanto a TH feita apenas com estrogênio (EEC 0,625 mg/dia) quanto a combinação estroprogestativa (associação diária de EEC

0,625 mg e acetato de medroxiprogesterona-AMP 2,5 mg) demonstraram redução aproximada de 30% nas fraturas de quadril e fraturas vertebrais clínicas. Houve também redução significativa de 24 a 29% de todas as fraturas osteoporóticas com significância estatística.^{75A,76A} Entretanto, os efeitos benéficos sobre a DMO são mantidos enquanto a TH é usada. Após sua descontinuação, ocorre perda da DMO após os primeiros 12 meses e o ritmo de perda óssea se assemelha ao observado com o hipostrogenismo natural observado na mulheres na pós-menopausa.^{77A} Portanto, a interrupção do tratamento da osteoporose com TH deve ser seguida por outra opção terapêutica.

A TH apresenta risco de tromboembolismo cerca de duas vezes maior em usuárias de doses convencionais (estrogênio conjugado equino 0,625 mg/dia associado a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona em esquema combinado ou cíclico), particularmente no primeiro ano de tratamento e que se reduz quando o mesmo se prolonga por mais tempo.^{78B} O uso prolongado da TH, por mais de cinco anos, com associação de estrogênios e progestagênios, produz pequeno aumento do risco de câncer de mama (oito casos em cada 10.000 mulheres/ano).^{79B}

Recomendação

A TH pode ser considerada para o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas, especialmente nas mulheres com sintomas climatéricos, antes dos 60 anos ou com menos de 10 anos de pós-menopausa. A descontinuação da TH resulta em perda de massa óssea e aumento das taxas de fraturas e as pacientes devem ser reavaliadas para outra opção terapêutica. As pacientes com indicação de TH devem ser avaliadas cuidadosamente, de forma individualizada, e a sua prescrição só deve ser feita quando o benefício suplantam o risco.

Qual a evidência para a recomendação do uso de bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico) em mulheres na pós-menopausa para reduzir risco de fraturas vertebrais e não vertebrais?

Os bisfosfonatos nitrogenados são a classe de drogas mais prescrita em todo o mundo para o tratamento da osteoporose pós-menopausa. São análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, e ligam-se aos cristais de hidroxiapatita nos sítios de remodelação e inibem a atividade de reabsorção dos osteoclastos.^{80D}

O alendronato, o risedronato e o ibandronato são administrados por via oral nas doses de 70 mg/semana, 35 mg/semana ou 150 mg/mês e 150 mg/mês, respectivamente. O ácido zoledrônico e o ibandronato são os únicos bisfosfonatos aprovados para uso intravenoso para o tratamento da osteoporose pós menopausa na dose de 5mg/ano e 3mg a cada 3 meses, respectivamente. Em ensaios clínicos controlados com placebo, com duração de três a quatro anos, os bisfosfonatos reduziram significativamente o risco de fraturas osteoporóticas. A redução do risco absoluto de fraturas com o uso de bisfosfonatos depende do risco de base e do local da fratura (vertebral versus não vertebral e quadril).^{81A,82A,83A,84A,85A,86A}

Tabela 2 – Tratamentos aprovados para mulheres na pós-menopausa com osteoporose

Intervenção	Fratura vertebral	Fratura não vertebral	Fratura do quadril
TRH	A	A	A
Alendronato	A	A	A
Ibandronato	A	A ^a	NAA
Risedronato	A	A	A
Ácido zoledrônico	A	A	A
Denosumabe	A	A	A
Raloxifeno	A	NAA	NAA
Teriparatida	A	A	NAA

A, recomendação de grau A; NAA, não avaliado de forma adequada; TRH, terapia de reposição hormonal.

^a Apenas em subconjuntos de pacientes (análise *post-hoc*).

Nesses estudos, os benefícios dos bisfosfonatos superaram claramente os riscos. De forma geral, os resultados dos ensaios clínicos randomizados com os bisfosfonatos mostraram redução do risco de fratura vertebral de 40 a 70% e redução do risco de fratura do quadril de 40 a 50%, sempre associados ao cálcio e à vitamina D.^{87D}

Os bisfosfonatos orais devem ser tomados em jejum, 30 a 60 minutos antes da refeição matinal e com um copo cheio de água para que tenham o máximo de absorção e deve-se evitar a posição de decúbito após o uso do fármaco. Existe uma apresentação semanal do risedronato que pode ser tomado junto ou logo após o café da manhã.^{88D}

Nos estudos pivotais com os bisfosfonatos foram relatados eventos adversos comuns como alterações gastrointestinais, inclusive náusea e até esofagite, sintomas *flu-like*, artralhas e mialgias leves. Em muitos pacientes, esses eventos podem estar relacionados à baixa adesão ao tratamento e afetar a capacidade desses fármacos de reduzir o risco de fraturas.^{89B}

Pacientes com doenças esofageanas e gastrointestinais graves, como a hérnia de hiato, estenose, alterações da motilidade esofageana (esclerose sistêmica, por exemplo), varizes esofageanas e doença de Crohn, devem ter seu uso restringido ou contraindicado. Os pacientes com disfunção renal com clearance de creatinina abaixo de 35 mL/min também devem ter seu uso restrito ou contraindicado, especialmente os idosos e em uso de diuréticos. A hipocalcemia deve ser avaliada e corrigida antes do início do tratamento.^{90D}

Os bisfosfonatos de administração oral (alendronato, risedronato e ibandronato) estão indicados para redução de fraturas vertebrais e de quadril em mulheres com osteoporose pós-menopausa. No estudo que levou a sua aprovação, o ibandronato reduziu apenas fraturas vertebrais, porém em um subgrupo de pacientes como osteoporose mais grave e DMO com T-score abaixo de -3.0 DP no colo do fêmur, houve significância estatística para redução de fraturas de quadril.^{91A}

O ácido zoledrônico está indicado para redução de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril em pacientes com osteoporose pós-menopausa.^{92A}

Uso prolongado de bisfosfonatos

A duração ideal do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com osteoporose é desconhecida. Dados dos estudos de extensão dos ensaios clínicos maiores sugerem que a terapia com alendronato para além de cinco anos não

diminui significativamente o risco de fraturas, exceto o risco de fraturas vertebrais clinicamente diagnosticadas.^{93A}

Além disso, a análise *post hoc* dos mesmos dados do Estudo Flex revelou que as fraturas não vertebrais foram reduzidas em pacientes tratados com alendronato por 10 anos (em comparação com aqueles tratados por cinco anos) somente naqueles em que o T-score do colo do fêmur permaneceu abaixo de -2.5 após cinco anos de terapia ou naqueles que já tivessem sofrido uma fratura vertebral.^{94D}

No estudo de três anos de extensão do ácido zoledrônico, efeitos semelhantes foram vistos, com redução significativa no risco de fraturas vertebrais e nenhuma diferença no risco de fraturas não vertebrais e de quadril em pacientes tratados por seis anos em comparação com aqueles tratados por três anos.^{95A}

Os desfechos que se seguem após interrupção do tratamento com risedronato por 2 a 7 anos de tratamento também foram reportados. A descontinuação do uso do risedronato por um ano promoveu aumento dos valores séricos dos marcadores de remodelação óssea em ambos os grupos para valores próximos à linha de base e também diminuição da DMO do quadril total, enquanto as DMOs da coluna lombar e do colo do fêmur permaneceram inalteradas.^{96A}

Devido à característica de acúmulo dos bisfosfonatos no osso e também ao seu uso prolongado, eventos adversos sérios começaram a ser reportados a partir de 2003, como a osteonecrose da mandíbula e as fraturas atípicas subtrocantéricas. A osteonecrose de mandíbula foi relatada primariamente em pacientes com câncer avançado com altas doses de bisfosfonatos. Em estudos randomizados recentes em pacientes com câncer avançado, a incidência de osteonecrose de mandíbula foi de 1 a 2% por ano com o ácido zoledrônico, 10 vezes mais do que em pacientes com osteoporose tratados com o mesmo fármaco.

O outro evento adverso grave descrito é a fratura atípica de fêmur. Uma revisão recente da literatura mostrou que os pacientes apresentam pródromos de dor na coxa em 70% dos casos, fratura bilateral em 28% e retardo da cicatrização em 26%. A etiologia exata e a correlação desses eventos com o uso dos bisfosfonatos não está completamente esclarecida. A ASBMR publicou recomendações sobre esses eventos graves em duas forças-tarefas nos últimos três anos.^{97D,98D}

As preocupações sobre os potenciais efeitos colaterais do uso de bisfosfonatos, juntamente com os dados disponíveis sobre a eficácia em longo prazo levaram a recente reconsideração da duração adequada do tratamento com

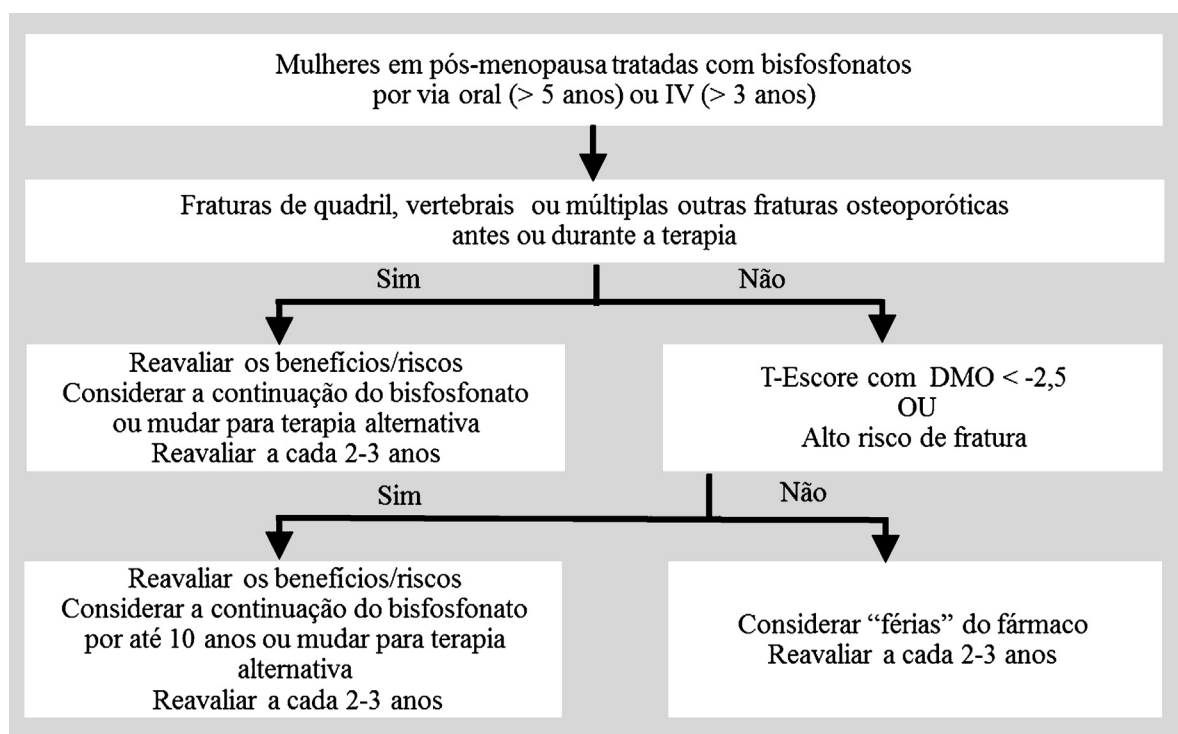


Figura 3 – Algoritmo de recomendações sobre o uso prolongado de bisfosfonatos. Modificado de Adler RA et al.⁸⁷

esses agentes. Em alguns pacientes, um período de “férias” ou interrupção do uso do bisfosfonato tem sido sugerido por especialistas^{99D} e, mais recentemente, endossado em diretrizes da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AAACE).^{90D}

Defensores da estratégia das “férias” dos bisfosfonatos argumentam que a eficácia dos bisfosfonatos não foi demonstrada depois dos cinco anos de terapia para a maioria dos pacientes de baixo risco, e que a incidência de efeitos colaterais, como a fratura atípica do fêmur e a osteonecrose de mandíbula, aumenta com o uso prolongado. Uma força tarefa da ASBMR estabeleceu um algoritmo com recomendações sobre o uso prolongado de bisfosfonatos (fig. 3).^{87D}

Pacientes em uso de contínuo de corticosteroides (> 7,5 mg/d), com mais de 75 anos ou fratura prévia de quadril, devem ser considerados para continuar o uso bisfosfonatos orais mesmo após cinco anos.^{70D}

Em recente artigo na Revista Brasileira de Reumatologia foi sugerido um algoritmo modificado do ASBMR.¹⁰⁰ Esse algoritmo inclui marcadores de reabsorção óssea na tomada de decisão em casos de falta de resposta ao tratamento, o que não é aceito de maneira unânime da literatura.

Recomendação

A eficácia dos bisfosfonatos na redução de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril em pacientes com osteoporose tem sido demonstrada em ensaios clínicos randomizados de modo a ser considerada classe terapêutica de primeira linha para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Todos os bisfosfonatos apresentam eficácia na redução do risco de fraturas vertebrais. Por outro lado, somente o alendronato, o risedronato e ácido zoledrônico demonstraram redução significativa

no risco de fraturas não vertebrais e de quadril. Os pacientes em uso de bisfosfonatos devem estar plenos de cálcio e vitamina D. Reavaliação da continuação do uso de bisfosfonatos após cinco anos tem sido proposta e levado em conta os riscos e benefícios para cada paciente.

Quais as evidências do uso do denosumabe no tratamento da osteoporose pós-menopausa?

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano (isotipo IgG₂) com grande afinidade e especificidade ao ligante do fator do ativador do fator nuclear kappa B (RANK-L), citocina pertencente à família dos fatores de necrose tumoral (TNFs). O denosumabe bloqueia a ligação do RANK-L com o RANK, seu receptor natural, diminui a reabsorção óssea por meio da inibição da formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos e aumenta a densidade mineral óssea.^{101C}

O ensaio clínico pivotal fase III, o estudo Freedom (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*) randomizou 7.808 mulheres 60 a 90 anos (72 ± 5,2) e T-score entre -2,5 e -4,0 (coluna lombar ou fêmur), submetidas a tratamento com denosumabe (60 mg subcutâneo cada seis meses por 36 meses) ou placebo e observou redução significativa de 68% do risco de fraturas vertebrais radiográficas no grupo intervenção. Além disso, diminuiu o risco de todas as fraturas não vertebrais em 20% (HR = 0,8; IC95% 0,67-0,95), bem como do fêmur em 40%. Não foi observado aumento no risco de neoplasia, doença cardiovascular, atraso na consolidação de fraturas e hipocalcemia e nenhum caso de osteonecrose de mandíbula. Casos raros de celulite foram observados.^{102A}

O estudo aberto de extensão, em longo prazo, demonstrou incremento contínuo da DMO em coluna lombar e

quadril (15,2 e 7,5%, respectivamente). Raros casos de fratura atípica de fêmur e osteonecrose de mandíbula foram observados.^{103A,104A}

Em pacientes com disfunção renal, o denosumabe se mostrou eficaz e seguro, sem necessidade de ajustes de dose, visto que ele não tem eliminação glomerular, porém a hipocalcemia deve ser avaliada e corrigida antes do início do tratamento.^{105B}

Em um estudo comparativo multicêntrico de não inferioridade, fase III, com o alendronato, com duração de 12 meses, 1.189 mulheres na pós-menopausa com T-score em coluna lombar ou quadril total menor do que -2,0 foram randomizadas para tratamento com denosumabe (60 mg a cada seis meses) ou alendronato (70 mg semanalmente). Foi verificado aumento significativo da DMO do fêmur no primeiro grupo (3,5% versus 2,6%, respectivamente).^{106A} Em outro ensaio clínico randomizado de não inferioridade, a transição do alendronato para o denosumabe promoveu aumento significativo da DMO do fêmur total após 12 meses de intervalo, bem como redução da porosidade cortical e dos marcadores de reabsorção nos pacientes que receberam o denosumabe em relação aos do grupo do alendronato.^{107A}

Consistente com seu mecanismo de ação, a descontinuação do tratamento com denosumabe pode ocasionar reversão dos benefícios obtidos (DMO e risco de fraturas). Caso o tratamento com o denosumabe precise ser interrompido, deve-se considerar a troca para outro tratamento da osteoporose. As “férias de tratamento da osteoporose” não se aplicam ao denosumabe.^{108D}

Recomendação

O denosumabe está indicado no tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Os estudos pivotais mostraram redução significativa de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. O denosumabe pode ser utilizado na falha, intolerância ou contra-indicação aos bisfosfonatos orais e em situações especiais em primeira linha de tratamento como em pacientes com disfunção renal. Após 10 anos de tratamento, os dados mostraram ganhos contínuos de DMO da coluna lombar e fêmur, bem como redução de fraturas, com o mesmo perfil de segurança descrito previamente, inclusive pacientes com disfunção renal. A descontinuação do tratamento com denosumabe pode levar a reversão dos benefícios obtidos na DMO e aumento do risco de fratura e neste caso deve se considerar a troca para outro tratamento da osteoporose.

Quando recomendar o uso do raloxifeno em mulheres com osteoporose pós-menopausa?

Os moduladores seletivos de receptores de estrogênios, conhecidos internacionalmente pela sigla SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), constituem uma classe de drogas que atua de forma seletiva nesses receptores, exercem efeitos agonistas ou antagonistas em diferentes tecidos-alvo. O raloxifeno, tido como um SERM de segunda geração, tem efeito antirreabsortivo ósseo.^{109D}

No estudo multicêntrico More (*Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation*), 7.705 pacientes na pós-menopausa (66,5 anos, em média), com diagnóstico de osteoporose, e que não apresentavam história de câncer de mama ou de endométrio foram

randomizadas para tratamento com placebo ou 60 ou 120 mg de raloxifeno ao dia.^{110A} Após 36 meses, pôde-se identificar que mulheres submetidas ao tratamento com raloxifeno apresentaram redução significativa no risco de fraturas vertebrais em 30 e 50% com doses de 60 e 120 mg/dia, respectivamente (RR = 0,7; IC95% 0,5-0,8 e RR = 0,5; IC95% 0,4-0,7), sem contudo modificar o risco de fraturas não vertebrais e do quadril em relação àquelas que fizeram uso do placebo (RR = 0,9; IC95% 0,8-1,1).^{110A} Foi possível, ainda, observar aumento significativo na DMO nos sítios pesquisados. Com relação aos eventos adversos, houve maior risco de tromboembolismo venoso do que no grupo placebo (RR = 3,1; IC95% 1,5-6,2).^{110A}

O aumento da incidência de tromboembolismo venoso (com risco 1,5 a três vezes maior) foi o principal evento adverso sério da terapia com raloxifeno, história prévia de tromboembolismo é contra-indicação ao uso desse medicamento. Também foram observadas exacerbação dos sintomas de climatério e discreta redução do câncer de mama nas pacientes do grupo do raloxifeno.^{110A} A redução do risco de câncer de mama foi confirmada em outro grande ensaio clínico em mulheres com alto risco. Raloxifeno está aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e também na redução do risco do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.^{111B}

Recomendação

O raloxifeno na dose de 60 mg/dia está aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose da coluna vertebral em mulheres na pós-menopausa, sem sintomas climatéricos, promove redução significativa de fraturas vertebrais. Também está indicado na redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Não está recomendado para a redução de fraturas não vertebrais e de quadril.

A teriparatida é eficaz e segura no tratamento da osteoporose pós-menopausa?

A teriparatida tem a mesma sequência dos 34 de amino ácidos N- terminais do parato hormônio obtida sintética por tecnologia do DNA recombinante (PTH 1-34). E está aprovada para o tratamento inicial da osteoporose pós-menopausa em mulheres com alto risco de fratura ou que tenham falhado ou não toleraram tratamento prévio para a osteoporose.

É considerado um agente anabólico, pois aumenta a formação óssea, em contraste com os outros fármacos aprovados para o tratamento da osteoporose que apresentam ação antirreabsortiva. Está também aprovado para osteoporose induzida por glicocorticoides. Na Europa, também está aprovado o PTH 1-84.^{112D}

O ensaio clínico multicêntrico que levou a aprovação da teriparatida avaliou o risco de fraturas por osteoporose em 1.637 mulheres na pós-menopausa (69 anos, em média) que apresentavam, pelo menos, uma fratura moderada ou duas fraturas vertebrais não traumáticas leves identificadas por meio de radiografia de coluna vertebral. Nesse estudo, as pacientes foram randomizadas para tratamento com teriparatida, por via subcutânea nas doses diárias de 20ug ou 40ug

ou placebo.^{113A} Após 24 meses (média de 21 ± 3 meses de seguimento), observou-se redução do risco de novas fraturas vertebrais (RRA = 0,096; IC95% 0,062-0,128; NNT = 10) e não vertebrais (RRA = 0,037; IC95% 0,09-0,067; NNT = 26), mas não de fêmur. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, náuseas, cólicas, hipercalcemia, hipercalcúria.^{113A}

Da mesma forma que com TH, SERMs e denosumabe, a interrupção do uso da teriparatida ocasiona perda de massa óssea e, portanto, recomenda-se outra opção de tratamento subsequente para a osteoporose.^{114B} Recentemente, tem sido indicada após fratura atípica por uso de bisfosfonato.^{115D}

Recomendação

A teriparatida está recomendada para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres com alto risco de fraturas, com fraturas prévias ou que tenham falhado ou sido intolerantes a outras formas de tratamento para a osteoporose. Não está indicado para períodos de tratamento superiores a dois anos. Pode ser indicada após fratura atípica por uso de bisfosfonato.

Qual é a evidência para recomendar o regime combinado ou sequencial para tratamento da osteoporose pós-menopausa?

Tratamento combinado

Os resultados de ensaios clínicos de combinação de fármacos de diferentes mecanismos de ação como agentes antirreabsorptivos (TH, bisfosfonatos, denosumabe e SERMs) e anabólicos, como a teriparatida e PTH1-84, divergem de acordo com as associações estudadas, embora possam ter argumentos teóricos aceitáveis do ponto de vista científico.

O primeiro estudo duplo-cego randomizado com essa combinação de fármacos foi feito por Black, em 2003, com 238 mulheres na pós-menopausa (119 em uso do PTH 1-84, 60 em uso do alendronato e 59 em regime de uso combinado), por 12 meses. Concluiu que o alendronato interferiu negativamente na ação anabólica do PTH 1-84, quando usado em associação.^{116A} Resultados opostos foram obtidos em ensaio clínico randomizado duplo-cego, de não inferioridade, da combinação da teriparatida e ácido zoledrônico *versus* teriparatida ou ácido zoledrônico, isoladamente, em 412 mulheres na pós-menopausa (65 ± 9 anos, em média) com osteoporose. Após 52 semanas, houve incremento de 7,5%, 7% e 1,4%, respectivamente, na DMO da coluna lombar e de 2,3%, 1,1% e 2,1%, respectivamente, na DMO do fêmur. Assim, a teriparatida isoladamente teve maior ganho vertebral do que o ácido zoledrônico sozinho e a combinação promoveu maior ganho vertebral e femoral. No entanto, considerando o tamanho da amostra e o tempo de tratamento, o estudo não teve poder estatístico suficiente para avaliar desfechos de fraturas.^{117A} Os eventos adversos de curto prazo, por exemplo, náusea, calafrios, fadiga, febre, artralgia, mialgia e cefaleia, ocorreram com maior frequência nas pacientes submetidas ao uso do ácido zoledrônico (tanto no regime combinado quando isolado), dentro dos primeiros três dias de infusão, ao passo que

após esse período, os eventos foram comparáveis entre os três grupos.^{117A}

Dados mais substanciais da terapia combinada são observados no ensaio clínico conhecido como DATA (*Denosumab and Teriparatide Administration*), que também analisou os efeitos do regime combinado. Nesse estudo inicial, foram randomizadas 100 mulheres na pós-menopausa com osteoporose para receber denosumabe 60 mg ou teriparatida, em doses padrão, ou a combinação. Após 12 meses, houve aumento significativo da DMO vertebral no grupo combinado (9,1%) em comparação com a teriparatida sozinha (6,2%) ou denosumabe em monoterapia (5,5%). Com relação à DMO do fêmur total também houve aumento maior no grupo combinado (4,9%) *versus* monoterapia com teriparatida (0,7%) ou denosumabe (2,5%). Assim, a terapia combinada pode ser útil em pacientes com alto risco para fraturas, embora não existam dados sobre a redução de fraturas.^{118B}

Importante ressaltar que, até o momento, as evidências apontam, apenas, para os benefícios da combinação sobre os desfechos da DMO e marcadores bioquímicos de remodelação óssea, mas sem dados sobre redução de fraturas, eventos adversos e custos.

Tratamento sequencial

Vários estudos demonstraram a rápida perda de DMO após a interrupção do PTH 1-84 e teriparatida.^{116A,117A} Um estudo analisou o ganho na densidade mineral óssea de mulheres submetidas a tratamento com hormônio da paratiroide e, posteriormente, tratamento sequencial com alendronato. Após 12 meses, houve aumento significativo da DMO após a terapia sequencial em comparação com aquelas mantidas em monoterapia.^{119B} O tratamento com agentes anabólicos deve sempre ser seguido por um bisfosfonato, denosumabe, raloxifeno ou TH, pois são usados por períodos de tempo menores do que dois anos e ocorre perda de massa óssea, especialmente na coluna lombar logo após a interrupção do tratamento.

Recomendação

A falta de estudos com desfechos de redução de fraturas, de dados de segurança e o impacto econômico da combinação de fármacos para o tratamento da osteoporose pós-menopausa ainda é desconhecido e, por isso, não pode ser recomendado por essa diretriz. As evidências sugerem que a administração de inibidor de reabsorção óssea, no caso um bisfosfonato, após a interrupção do tratamento com a teriparatida e também com o denosumabe, mantém o benefício sobre o ganho de massa óssea. Em pacientes de alto risco para fraturas, inclusive aqueles com fraturas prévias ou múltiplas e com resposta inadequada aos tratamentos anteriores, a combinação de fármacos pode ser considerada.

Qual a importância da prevenção secundária na osteoporose?

Pacientes com fraturas osteoporóticas recentes são de alto risco para novas fraturas e, muito frequentemente, não recebem orientação e tratamento após a primeira fratura. Serviços

de referência especializados na orientação para prevenção das fraturas têm mostrado bons resultados em termos de custo-benefício, inclusive no Brasil,^{120B,121D} com apoio da IOF.^{122D}

Recomendação

A IOF tem um programa de treinamento e capacitação de serviços de prevenção secundária de fraturas que cresce em todo o mundo (Capture the Fracture® (CTF) network) www.capturethefracture.org. Os serviços especializados no tratamento de fraturas devem ser estimulados a participar.

Este trabalho é uma revisão atualizada, até março de 2017, das diretrizes do tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, feito pela Sociedade Brasileira de Reumatologia com a colaboração da Associação Médica Brasileira (AMB), da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) e da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT).

Conflitos de interesse

Os autores declaram os seguintes possíveis conflitos de interesse (Pesquisa clínica, consultoria, speaker ou outros): Sebastião Cezar Radominski, Amgen, Sanofi, Medley; Ben-Hur Albergaria, Amgen, Sanofi, Organon, Eli Lilly, Novartis, Wyeth, GlaxoSmithKline; Cesar Eduardo Fernandes, Sanofi, Aché; Charles H.M. Castro, Sanofi, Eli-Lilly, Novartis, Amgen; Cristiano A. F. Zerbini, Amgen, Novartis, Eli Lilly, Sanofi; Diogo S. Domiciano, Novartis, Aché, Sanofi; Laura M. C. Mendonça, Eli-Lilly, Amgen; Luciano de Melo Pompei, Libbs, FMQ, Aché, Amgen; Marco Antônio R. Loures, Amgen; Maria C. O. Celeste Wender, Sanofi; Marize Lazaretti-Castro, Mantecorp, Aché, Sandoz, Sanofi, Eli-Lilly; Rosa M. R. Pereira, Eli-Lilly, EMS, Amgen; Sérgio Maeda, Aché, Hypermarcas, Sanofi, Eli Lilly; Vera Lúcia Szejnfeld, Mantecorp, Aché, Eli Lilly, Amgen, Sanofi; Victoria Z. C. Borba, Mantecorp, Aché, Eli Lilly, EMS. Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N, Melton LJ. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137-41.
- Kanis JA, On behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. In: Technical Report. University of Sheffield. UK WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. Sheffield: University of Sheffield; 2007.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007;22:465-75.
- Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip fracture and its consequences: differences between men and women. *Orthop Clin North Am.* 2006;37:611-22.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1993;341:72-5.
- Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques NO, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (Brazos). *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:113-20.
- Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int.* 2014;25:2805.
- Lopes JB, Fung LK, Cha CC, Gabriel GM, Liliam Takayama L, Figueiredo CP, et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the São Paulo Ageing & Health Study. *Clinics.* 2012;67:1401-6.
- Pinto Neto AM, Soares A, Urbanetz AA, Souza CAC, Mota AE, Amaral B, et al. Consenso brasileiro de osteoporose. *Rev Bras Reumatol.* 2002;42:343-54, 2002.
- Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2010;182:1864-73.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81.
- Chesnut CH 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC Jr, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med.* 1997;102:29-37.
- Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res.* 1998;13:297-302.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1614-21.
- Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Min Res.* 2009;24:1544-51.
- Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26:530-7.
- Cheung AM, Tile L, Cardew S, Pruthi S, Robbins J, Tomlinson G, et al. Bone density and structure in healthy postmenopausal women treated with exemestane for the primary prevention of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2002;13:275-84.
- Hadji P. Reducing the risk of bone loss associated with breast cancer treatment. *Breast.* 2007;16 Suppl 3:S10-5.
- Finnerty F, Walker-Bone K, Tariq S. Osteoporosis in postmenopausal woman living with HIV. *Maturitas.* 2017;95:50-4.
- Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis - Pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R131-51.
- Robinovitch SN, Inkster L, Maurer J, Warnick B. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1267-73.
- Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, Väänänen K, Korpelainen J. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention. *Osteoporos Int.* 2006;17:109-18.

23. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. CD007146.
24. de Kam D, Smulders E, Weerdesteyn V, Smits-Engelsman BCM. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2009;20:2111-25.
25. Teixeira LEPP, Silva KNG, Imoto AM, Teixeira TJP, Kayo AH, Montenegro-Rodrigues R, et al. Progressive load training for the quadriceps muscle associated with proprioception exercises for the prevention of falls in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2010;21:589-96.
26. Burke TN, França FJR, Meneses SRFde, Pereira RMR, Marques AP. Postural control in elderly women with osteoporosis: comparison of balance, strengthening and stretching exercises. A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012;26:1021-31.
27. Bergland A, Thorsen H, Kåresen R. Effect of exercise on mobility, balance, and health-related quality of life in osteoporotic women with a history of vertebral fracture: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int.* 2011;22:1863-71.
28. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-8.
29. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337:670-6.
30. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327:1637-42.
31. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27:367-76.
32. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.
33. Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM, et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1997;145:926-34.
34. Michaelsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013;346:f228.
35. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040.
36. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1999;149:151-61.
37. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res.* 2015;30:165-75.
38. Anderson JB, Kruszka B, Delaney JAC, Ka He K, Gregory L, Burke GL. Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003815.
39. Abrahamsen B. The calcium and vitamin D controversy. *The Adv Musculoskel Dis.* 2017;9:107-14.
40. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro GS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women: The Brazilian Osteoporosis Study (Brazos). *Nutrit J.* 2009;8:6.
41. International Osteoporosis Foundation. Disponível em: <https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculatorCalcium>.
42. Weaver CM, Heaney RP, editors. Food sources: calcium in human health. New York: Humana Press Inc; 2006. p. 129-42.
43. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22:477-501.
44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
45. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North-American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3215-24.
46. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J, Yu-Yahiro J, Hurwitz S, Magaziner J. Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19:1283-90.
47. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
48. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arch Endocrinol Metabol.* 2014;58:411-33.
49. LeBlanc E, Chou R, Zakher B, Daeges M, Pappas M. Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Nov. Report No.: 13-05183-EF-1.
50. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:2257-64.
51. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999-2006.
52. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, Dick W, Carpenter MG, Adkin AL, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int.* 2006;17:656-63.
53. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. *J Clin Densitom.* 2003;6:307-14.
54. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20:239-44.
55. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose vitamin D, falls, and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:1815-22.
56. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R. A monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Inter Med.* 2010;176:175-83.
57. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsem R, Schirmer H, Willsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized

- 15-hydroxyvitamin D in 26,916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017;12:e0170791.
58. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1234-43.
59. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the Vitamin D Assessment Study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017 April 5, doi: 10.1001/jamacardio.2017.0175.
60. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FrAX[®] - assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:1395-408.
61. Kanis JA, On behalf of the world Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield: University of Sheffield; 2008.
62. Zerbini CAF, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2015;10:224.
63. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jónsson PV, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int*. 1999;9:242-53.
64. Castro da Rocha FA, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. *Osteoporos Int*. 2003;14:496-9.
65. Komatsu RS, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marilia, Brazil. *J Nutr Health Aging*. 2004;8:362-7.
66. Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JCS, Costa FS, et al. Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21:907-12.
67. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*. 2009;62:105-8.
68. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int*. 2008;19:449-58.
69. Kurth AA, Pfeilschifter J. Diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis and osteoporosis in men. *German Guidelines Update 2006 Orthopade*. 2007;36:683-90.
70. National Osteoporosis Guideline Group. Disponível em: www.shef.ac.uk/NOGG/.
71. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int*. 2017;28:2023-34.
72. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui LY, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med*. 2012;366:225-33.
73. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause*. 2005;12:741-8.
74. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:529-39.
75. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1729-38.
76. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and bmd in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone and Min Res*. 2006;21:817-28.
77. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E. PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:665-72.
78. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80.
79. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's health initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289:3243-53.
80. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: status. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(20Pt 2):6222s-30s.
81. Fracture Intervention Trial Research GroupBlack DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348:1535-41.
82. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study GroupLiberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;333:1437-43.
83. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study GroupHarris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:1344-52.
84. Hip Intervention Program Study GroupMcClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*. 2001;344:333-40.
85. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1241-9.
86. 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;356:1809-22.
87. 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;31:16-35.
88. Anvisa. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11638012016&pIdAnexo=3044443.
89. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004;164:1108-12.
90. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2016;22:1111-8.
91. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3

- years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2005;37:651-4.
92. 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;356:1809-22.
 93. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Lewis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2927-38.
 94. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25:976-82.
 95. 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;27:243-54.
 96. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3367-73.
 97. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30:3-23.
 98. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1-23.
 99. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1555-65.
 100. Caires EL, Bezerra MC, Junqueira AF, Fontenele SM, Andrade SC, d'Alva CB. Treatment of postmenopausal osteoporosis: A literature-based algorithm for use in the public health care system. *Rev Bras de Reumatol*. 2016 Dec 27, doi: 10.1016/j.rbr.2016.12.001.
 101. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1139-46.
 102. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
 103. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4483-92.
 104. Siris N, Pannacciulli PD, Miller PD, Lewiecki EM, Chapurlat R, Jodar-Gimeno E, et al. Denosumab Treatment for 10 Years in Postmenopausal Women with Osteoporosis Was Associated with Substantially Lower Fracture Incidence Relative to Their Baseline FRAX-Predicted Probability [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 suppl 10. Disponível em: <http://acrabstracts.org/abstract/denosumab-treatment-for-10-years-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis-was-associated-with-substantially-lower-fracture-incidence-relative-to-their-baseline-frax-predicted-probability/>.
 105. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1829-35.
 106. Brown Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009;24:153-61.
 107. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25:72-8.
 108. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int*. 2017;28:1723-32.
 109. Hol T, Cox MB, Bryant HU, Draper MW. Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal women's health. *J Womens Health*. 1997;6:523-31.
 110. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282:637-45.
 111. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295:2727-41.
 112. FORTEO® (for-TAY-o) teriparatide (rDNA origin) injection. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/ucm088604.pdf> 2013.
 113. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
 114. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004;164:2024-30.
 115. Rizzoli R, Kraenzlin M, Krieg MA, Mellinghoff HU, Lamy O, Lippuner K. Indications to teriparatide treatment in patients with osteoporosis. *Swiss Med Wkly*. 2011;141, w13297.
 116. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1207-15.
 117. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Gunaabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011;26:503-11.
 118. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet*. 2013;382:50-6.
 119. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:555-65.
 120. Yates Chauchard M-A, Liew D, Bucknill A, Wark JD. Bridging the osteoporosis treatment gap: performance and cost-effectiveness of a fracture a fracture liaison service. *J Clin Densitom*. 2015;18:150-6.
 121. Stolnicki B, Oliveira LG. For the first fracture to be the last. *Rev Bras Ortop*. 2016;51:121-6.
 122. International Osteoporosis Foundation. The Capture the Fracture® (CTF) network. Disponível em: www.capturethefracture.org.