



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de Revisão

Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde



Ellen Luz Pereira Caires^a, Mailze Campos Bezerra^{b,c},
Ana Flávia Torquato de Araújo Junqueira^{a,c}, Sheila Márcia de Araújo Fontenele^{b,c},
Silvana Cristina de Albuquerque Andrade^{c,d} e Catarina Brasil d'Alva^{a,c,*}

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina, Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina, Serviço de Reumatologia, Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina, Núcleo de Atendimento Multidisciplinar às Doenças Osteometabólicas, Fortaleza, CE, Brasil

^d Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina, Serviço de Nefrologia e Transplante Renal, Fortaleza, CE, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 3 de julho de 2016

Aceito em 5 de dezembro de 2016

On-line em 27 de dezembro de 2016

Palavras-chave:

Tratamento da osteoporose

Bisfosfonatos

Saúde pública

R E S U M O

Com base na vasta experiência de uso, segurança e eficácia comprovada na redução de fraturas vertebrais, não vertebrais e femorais, os bisfosfonatos são considerados agentes de primeira linha no tratamento da osteoporose pós-menopáusia. No entanto, os relatos pós-venda baseados no tratamento de milhões de pacientes/ano durante períodos prolongados de tempo revelaram a ocorrência de efeitos adversos inicialmente inesperados, como osteonecrose da mandíbula e fratura atípica do fêmur. Isso levou as agências reguladoras globais a restringirem a duração do tratamento com bisfosfonatos. No entanto, apesar da associação entre esses efeitos e os bisfosfonatos, esse risco deve ser analisado no contexto do tratamento da osteoporose, paralelamente ao benefício na prevenção de fraturas osteoporóticas e suas consequências clínicas. Portanto, considera-se plausível discutir a restrição ao uso dos bisfosfonatos, possíveis indicações para o tratamento prolongado e terapias opcionais após a suspensão dessa classe de fármaco para pacientes com alto risco persistente de fratura após o tratamento inicial, especialmente se considerarmos os problemas financeiros de saúde pública no Brasil e a escassez de fármacos fornecidos pelo governo. Assim, para padronizar o tratamento da osteoporose no sistema público de saúde pretende-se desenvolver uma proposta de tratamento farmacológico cientificamente fundamentada para a osteoporose pós-menopáusia, estabelecer critérios de indicação e permitir o uso racional de cada agente farmacológico. Discutem-se a duração do tratamento inicial com bisfosfonatos, as opções terapêuticas para pacientes refratários e potenciais indicações de outras classes de medicamentos como tratamento de primeira linha na esfera da saúde pública, em que a avaliação do risco e custo-efetividade é uma prioridade.

© 2017 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/>).

* Autor para correspondência.

E-mails: cbdalva@terra.com.br, majaco@terra.com.br (C.B. d'Alva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.12.001>

0482-5004/© 2017 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/>).

Treatment of postmenopausal osteoporosis: a literature-based algorithm for use in the public health care system

A B S T R A C T

Keywords:

Osteoporosis treatment
Bisphosphonates
Public health care

Bisphosphonates are considered first-line agents in the treatment of postmenopausal osteoporosis based on extensive experience of use, safety, and proven efficacy in reducing vertebral, non-vertebral and femur fractures. However, post-marketing reports based on the treatment of millions of patients/year over lengthy periods of time have revealed the occurrence of initially unexpected adverse effects, such as osteonecrosis of the jaw and atypical femoral fracture, leading to the restriction of treatment duration with bisphosphonates by global regulatory agencies. However, despite the association between these effects and bisphosphonates, this risk should be analyzed in the context of osteoporosis treatment, alongside the benefit of preventing osteoporotic fractures and their clinical consequences. Therefore, we consider it plausible to discuss the restriction to the use of bisphosphonates, possible indications for prolonged treatment and alternative therapies following the suspension of this drug class for patients with persistent high risk of fracture after initial treatment, especially considering the problems of public health funding in Brazil and the shortage of drugs provided by the government. Thus, to standardize the treatment of osteoporosis in the public health care system, we aim to develop a proposal for a scientifically-based pharmacological treatment for postmenopausal osteoporosis, establishing criteria for indication and allowing the rational use of each pharmacological agent. We discuss the duration of the initial bisphosphonate treatment, the therapeutic options for refractory patients and potential indications of other classes of drugs as first-choice treatment in the sphere of public health, in which assessing risk and cost effectiveness is a priority.

© 2017 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 caracteriza-se pela perda de massa óssea e pela deterioração da microarquitetura desse tecido, que leva à fragilidade óssea e a um risco aumentado de fraturas. As consequências clínicas disso são deformidades, dor crônica, incapacidade e morte.¹ É uma doença comum, com uma prevalência crescente entre homens e mulheres em decorrência do aumento na expectativa de vida e de uma população em envelhecimento.

Os bisfosfonatos representam a terapia de primeira linha para a prevenção de fraturas osteoporóticas.² Esses fármacos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico obtido pela substituição do átomo de oxigênio por um carbono (PCP), que os torna resistentes à degradação biológica, e pela adição de duas cadeias laterais (R1 e R2), responsáveis pela afinidade e potência da ligação esquelética, respectivamente. Essa estrutura química tem a propriedade de formar compostos com cátions divalentes, mostra grande avides pelos cristais de hidroxiapatita das superfícies ósseas, particularmente de locais de remodelação ativa. No ambiente ácido de reabsorção, os bisfosfonatos são liberados do osso e absorvidos pelo osteoclastos, causam a inibição da enzima farnesil pirofosfato sintase, que é importante para a integridade do seu citoesqueleto e função celular. Isso leva a uma perda na função de reabsorção e potencial apoptose dos osteoclastos. Considerando que a formação e a reabsorção óssea são processos acoplados, a reabsorção reduzida é seguida por uma diminuição na formação óssea, havendo assim um novo estado de remodelação óssea diminuída após o início do tratamento.³

O primeiro fármaco dessa classe foi sintetizado no século XIX, mas sua relevância clínica só foi reconhecida no fim dos anos 1960, quando os bisfosfonatos começaram a ser usados no tratamento de várias doenças osteometabólicas.⁴ No entanto, o uso generalizado dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose ocorreu depois de 1993, quando a OMS estabeleceu o diagnóstico de osteoporose por meio da técnica de densitometria óssea por absorciometria de duplo feixe de raios X (DEXA).⁵

Eficácia dos bisfosfonatos na prevenção de fraturas osteoporóticas

O alendronato, o risedronato, o ibandronato e o ácido zoledrônico são os bisfosfonatos atualmente aprovados para o tratamento da osteoporose. A eficácia antifratura desses fármacos foi estabelecida por grandes estudos populacionais.⁶⁻⁹ Inicialmente, Liberman *et al.*,⁶ em um estudo de fase III (n = 994 mulheres, 45 a 80 anos, escore T da coluna lombar $\leq -2,5$, 3 anos de seguimento), mostraram uma redução de 48% no risco de fraturas vertebrais radiográficas com o uso do alendronato. Esse fármaco foi aprovado para o tratamento da osteoporose nos EUA em 1995. O primeiro grande estudo destinado a avaliar o efeito desse fármaco sobre o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais foi o *Fracture Interventional Trial* (FIT, n = 2.027 mulheres com fraturas vertebrais prévias, 55 a 81 anos, escore T no colo femoral $\leq -2,1$, seguimento de 2,9 anos). Esse estudo apresentou uma redução de 47%, 55% e 51% no risco de fraturas vertebrais radiográficas, fraturas vertebrais clínicas e

fraturas do fêmur, respectivamente, nesse grupo de mulheres pós-menopáusicas com fraturas vertebrais prévias.⁷

O segundo bisfosfonato aprovado para o tratamento da osteoporose nos EUA foi o risedronato, em 2000. O uso do risedronato (estudo VERT, n=2.458 mulheres, <85 anos, duas fraturas vertebrais prévias ou uma fratura vertebral prévia mais escore T $\leq -2,0$, seguimento de 3 anos) resultou em uma redução de 41% e 39% nas fraturas vertebrais e não vertebrais, respectivamente.⁹ A seguir, McLung et al. mostraram uma redução de 40% no risco de fratura de quadril em um grande estudo que incluiu 5.445 mulheres entre 70 e 79 anos, com escore T do colo femoral $\leq -4,0$ ou escore T do colo femoral $\leq -3,0$ associado a um fator de risco para fratura de quadril, em um período de dois anos de seguimento.¹⁰

O ibandronato, aprovado em 2005 para o tratamento da osteoporose, reduziu o risco de fratura vertebral em 62% (estudo BONE, n=2.946 mulheres, 55 a 80 anos, escore T $\leq -2,0$ em pelo menos uma vértebra associado a fratura vertebral prévia, 3 anos de seguimento). Nesse estudo, não houve redução no risco de fraturas não vertebrais, com exceção de uma análise *post hoc* do subgrupo de mulheres com escore T no colo femoral $< -3,0$.¹¹ A fim de avaliar o efeito sobre as fraturas não vertebrais, foram publicadas algumas metanálises de ensaios clínicos randomizados que avaliaram dados de pacientes individuais e sugeriram um efeito benéfico de doses mais elevadas de ibandronato (correspondente a 150 mg/mês por via oral ou 12 mg/ano por via IV).^{12,13} No entanto, não há evidências de ensaios clínicos controlados por placebo que mostrem uma redução no risco de fratura não vertebral com o uso de ibandronato.

O ácido zoledrônico, bisfosfonato com maior potência antirreabsortiva, foi aprovado para o tratamento da osteoporose em 2007. Uma infusão anual de ácido zoledrônico por 3 anos consecutivos (Horizon PFT, n=7.765 mulheres, 65 a 89 anos, escore T no colo femoral $\leq -2,5$ ou escore T no colo femoral $\leq -1,5$ associado a uma fratura vertebral, seguimento de 3 anos) foi eficaz em reduzir o risco de fraturas vertebrais, femorais e não vertebrais em 70%, 41% e 25%, respectivamente.¹⁴

Segurança dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose

Dado que a osteoporose é uma doença crônica, juntamente com o bom perfil de segurança dos bisfosfonatos demonstrado por ensaios clínicos controlados por placebo, o tratamento da osteoporose deveria, conceitualmente, ser estendido ao longo de toda a vida do paciente. No entanto, os relatos pós-venda baseados no tratamento de milhões de paciente/ano durante um período prolongado de tempo revelaram a ocorrência de efeitos adversos inicialmente inesperados do tratamento com bisfosfonatos, como osteonecrose da mandíbula e fratura femoral atípica.¹⁵⁻¹⁷

A osteonecrose da mandíbula (ONM) é caracterizada pela exposição do tecido ósseo na região maxilofacial que não cicatriza após 8 semanas.¹⁸ Evidências sugerem a existência de uma relação causal entre o uso de bisfosfonatos e a ONM, com um efeito dose-resposta manifestado pela maior incidência dessa complicação em pacientes com câncer que receberam altas doses cumulativas de bisfosfonatos. A prevalência foi

estimada em 0,4% entre os pacientes com câncer e 0,001% nos pacientes com osteoporose em um levantamento dos casos observados por cirurgões maxilofaciais canadenses.¹⁹ Um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo que envolveu 2.046 pacientes com câncer de mama observou a ocorrência de ONM em 2,0% e 1,4% dos pacientes tratados com altas doses de denosumabe ou ácido zoledrônico, respectivamente ($p=0,39$). Isso revela que esse efeito não é específico dos bisfosfonatos, mas do tratamento com fármacos antirreabsortivos potentes.²⁰ Por conseguinte, a ONM é muito rara no tratamento da osteoporose. A interrupção no tratamento com fármacos antiosteoporóticos em pacientes antes de procedimentos dentários possivelmente não tem qualquer impacto sobre a redução desse risco.

No entanto, recentemente, a Task Force on Osteonecrosis of the Jaw recomendou interromper o tratamento com fármacos antirreabsortivos se for possível fazê-lo sem consequências adversas à saúde óssea em pacientes que necessitam de cirurgia oral invasiva extensiva, bem como aqueles com múltiplos fatores de risco para a ONM. Contudo, há poucas evidências que apoiem essa recomendação, já que os bisfosfonatos permanecem no osso por anos.²¹ Portanto, o julgamento clínico é sempre essencial.

Uma complicação adicional observada após a venda dos bisfosfonatos foi a fratura femoral atípica. Essa é definida como fraturas transversais ou oblíquas não cominutivas, que ocorrem na região subtrocantérica após traumas mínimos.²² Apesar dos estudos inconclusivos sobre as propriedades físicas do osso em usuários de bisfosfonatos, acredita-se que essas fraturas sejam decorrentes da supressão excessiva e prolongada da remodelação. Isso causa uma perda na qualidade do osso e na função mecânica, o que leva ao acúmulo de microfraturas e fragilidade esquelética. O resultado é o desenvolvimento de fraturas por insuficiência no ponto de sobrecarga mecânica máxima, representado pela região subtrocantérica ou diafisária do fêmur. Daí o termo fratura atípica, uma vez que envolve a região mais forte do fêmur, ao contrário da fratura osteoporótica, que comumente ocorre no colo femoral.²³

Depois de analisar 12.777 casos de fraturas de fêmur que ocorreram na Suécia em 2008, Schilcher et al.²⁴ identificaram 59 fraturas atípicas, 78% das quais ocorreram em usuários de bisfosfonatos. Apesar dessa associação, o risco absoluto de fratura atípica relacionado com o uso de bisfosfonatos é baixo (50 casos/100.000 pacientes-ano). Dell et al.²⁵ analisaram cerca de 15 mil fraturas subtrocantéricas na Califórnia entre 2007 e 2009 e identificaram 102 fraturas atípicas, 97 das quais em pacientes que usaram bisfosfonatos por uma média de 5,5 anos. No entanto, ao analisar o uso de bisfosfonatos ao longo do tempo, o risco absoluto foi de 2 casos/100.000 pacientes-ano em 2 anos de tratamento e 78 casos/100.000 pacientes-ano em 8 anos de tratamento.

Alerta de agências reguladoras de medicamentos em todo o mundo

Um relatório divulgado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2013 alertou os médicos sobre questões de segurança relacionadas ao uso a longo prazo dos bisfosfonatos e recomendou interromper o tratamento após três anos,

sugerindo analisar cada caso individualmente para determinar se o uso dessa classe de medicamentos por mais de 3 anos é necessário e justificável.²⁶ Esse alerta concorda com relatórios emitidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2010 e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2011.^{27,28}

Impacto da restrição regulatória sobre a duração do uso dos bisfosfonatos no sistema público de saúde brasileiro: uma análise crítica

Apesar da associação demonstrada entre as fraturas femorais atípicas e os bisfosfonatos, esse risco deve ser analisado no contexto do tratamento da osteoporose, paralelamente ao benefício da prevenção de fraturas osteoporóticas. Estima-se que para cada 100 fraturas femorais típicas evitadas pelos bisfosfonatos ocorre uma fratura atípica.²⁹ Para os pacientes com osteoporose grave e alto risco de fratura, 3.300 fraturas osteoporóticas são prevenidas para cada 100.000 pacientes-ano tratados. Para os pacientes com risco moderado, 1.700 fraturas osteoporóticas são prevenidas para cada 100.000 pacientes-ano tratados com bisfosfonatos.²² Portanto, a eficácia dessa classe de fármacos na prevenção de fraturas osteoporóticas em pacientes com risco moderado a alto de osteoporose supera o risco de fraturas atípicas (fig. 1).³⁰

No Brasil, onde a Constituição garante o acesso universal a cuidados de saúde, apenas o raloxifeno e o alendronato estão regularmente disponíveis no sistema público de saúde. A fim de obter fármacos como o ácido zoledrônico e a teriparatida, os pacientes recorrem aos tribunais, obrigam o governo a fornecer os medicamentos, o que perturba o seu orçamento e prejudica as políticas de saúde. Assim, é razoável questionar a restrição ao uso de bisfosfonatos, especialmente quando se considera os problemas de financiamento da saúde pública brasileira e a escassez de fármacos fornecidos pelo governo.

Portanto, dada a potencial gravidade da osteoporose, o baixo risco absoluto de fratura atípica e a restrição na oferta de medicamentos pelo nosso sistema público de saúde, é razoável propor o tratamento em longo prazo com bisfosfonatos para mulheres com osteoporose e risco moderado a alto de fratura.

Com o objetivo de padronizar o tratamento da osteoporose no sistema público de saúde brasileiro, bem como de reduzir o

fenômeno da judicialização da saúde, propõe-se desenvolver um protocolo cientificamente fundamentado para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia, estabelecer critérios de indicação e possibilitar o uso racional de cada agente farmacológico.

Eficácia do tratamento prolongado com bisfosfonatos

Vale a pena examinar se o uso prolongado de bisfosfonatos oferece benefícios, uma vez que esses medicamentos acumulam no esqueleto e continuam a ser liberados por meses a anos depois de suspenso o tratamento, resultando em um efeito residual antifratura.³¹ Abaixo estão descritos alguns estudos de extensão do tratamento com bisfosfonatos.

A extensão do estudo FIT (Flex), no qual, após cinco primeiros anos a receber alendronato, os pacientes do grupo tratado foram randomizados para receber cinco anos a mais de alendronato ou placebo, não mostrou diferença no risco de fraturas não vertebrais e fraturas vertebrais morfológicas entre os grupos. No entanto, demonstrou um risco reduzido de fraturas vertebrais clinicamente aparentes (RR: 0,45; IC 95%: 0,24 a 0,85) em pacientes que continuaram o tratamento por 10 anos.³² É interessante notar que, no estudo FLEX, muitas mulheres só tinham osteopenia e aquelas com um escore T do colo femoral $< -3,5$ foram excluídas. Isso indica que parte delas já apresentava baixo risco e não tinha necessidade de prolongar o tratamento. Além disso, uma análise subsequente dos dados do estudo FLEX mostrou que a manutenção do alendronato durante 10 anos no subgrupo de mulheres com um escore T do colo femoral $\leq -2,5$ diminuiu em 50% o risco de fraturas não vertebrais (RR: 0,50, IC 95% 0,26 a 0,96).³³ Esses resultados indicam que algumas mulheres, especialmente aquelas com alto risco de fratura, podem se beneficiar da manutenção do tratamento com alendronato por 10 anos. Em outras palavras, a eficácia do tratamento prolongado depende do risco de fratura, que pode ser avaliado, entre outros aspectos, pela densidade mineral óssea.

Para investigar os efeitos em longo prazo do ácido zoledrônico, os pacientes que foram tratados durante três anos no estudo Horizon foram randomizados para receber três anos adicionais de ácido zoledrônico ou placebo. Esse estudo mostrou uma redução no risco de fraturas vertebrais morfológicas (OR: 0,51; $p=0,035$) com o tratamento continuado. Esse achado levou à conclusão de que muitos pacientes podem descontinuar com segurança a medicação após os três primeiros anos de tratamento, enquanto alguns deles podem se beneficiar da manutenção do ácido zoledrônico por mais 3 anos.³⁴

Pode-se concluir que a suspensão dos bisfosfonatos após 3 (ácido zoledrônico) a 5 anos (alendronato) é justificada para pacientes que, ao fim desse período, apresentem baixo risco de fratura. No entanto, aqueles que persistem com escore T femoral $\leq -2,5$ após o início do tratamento devem ter esse tratamento continuado por até 6 (ácido zoledrônico) a 10 anos (alendronato). Além disso, apesar da ausência de recomendações baseadas em evidências, é provável que as mulheres com um risco moderado a alto de fraturas persistente em razão de fatores independentes do escore

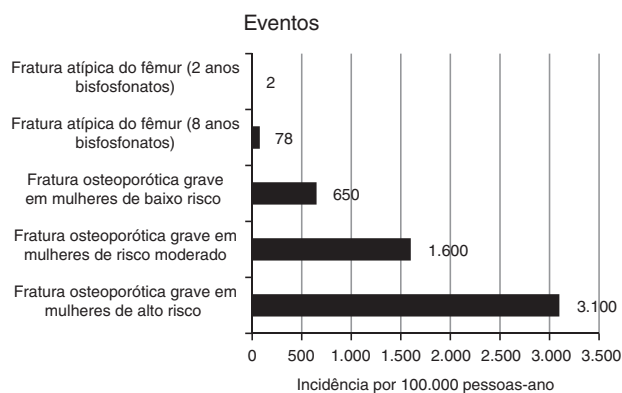


Figura 1 – Risco de fraturas osteoporóticas e fraturas atípicas do fêmur.

Adaptado de Brown JP et al.³⁰

T femoral também podem se beneficiar da manutenção do tratamento.

Estudos de transição: o que fazer no caso de mulheres que persistem com alto risco de fratura após 10 anos de tratamento com bisfosfonatos?

Algumas mulheres persistem com osteoporose grave e alto risco de fratura, mesmo após esse tratamento prolongado com bisfosfonatos, tornando-se candidatas ao tratamento com outros fármacos antiosteoporóticos. No entanto, os bisfosfonatos são potentes supressores da remodelação óssea e têm alta afinidade e tempo de retenção no osso, inibem a renovação óssea durante anos após sua suspensão. Portanto, o impacto da troca por outros medicamentos deve ser cuidadosamente analisado.^{35,36}

Dada a maior potência do ácido zoledrônico, McLung *et al.*³⁷ estudaram o efeito de uma dose única do fármaco em mulheres na menopausa previamente tratadas com alendronato durante um período médio de 4 anos ($n=225$, 46 a 79 anos, escore T da coluna vertebral ou colo femoral $\leq -2,0$). A densidade mineral óssea (DMO) permaneceu essencialmente estável após 12 meses de alendronato ou ácido zoledrônico, sem diferença entre os grupos.

O denosumabe, o primeiro fármaco biológico aprovado para o tratamento da osteoporose, é um anticorpo monoclonal que se liga ao ligante do receptor do fator nuclear kapa B (RANKL), uma citocina secretada pelos osteoblastos considerada essencial para a diferenciação, atividade e sobrevivência dos osteoclastos, potencialmente reduz a reabsorção óssea e o risco de fratura vertebral (68%), não vertebral (20%) e femoral (40%).^{38,39}

Dois estudos investigaram os efeitos do denosumabe em pacientes previamente tratados com bisfosfonatos.^{40,41} Kendler *et al.*⁴⁰ analisaram pacientes tratados com alendronato por uma média de 36 meses ($n=504$, ≥ 55 anos e escore T $\leq -4,0$ e $\geq -2,0$). Observaram que a transição para o denosumabe resultou em um aumento significativamente maior na DMO do fêmur total e coluna lombar após 12 meses em comparação com a manutenção do alendronato (1,9% *versus* 1,0% do fêmur total, $p < 0,0001$; 3,0% *versus* 1,8% da coluna lombar, $p < 0,0001$).

Em pacientes que usaram alendronato irregularmente por uma mediana de 20 meses ($n=870$, ≥ 55 anos), houve um aumento significativamente maior na DMO em todos os sítios ósseos após a transição para denosumabe em comparação com a transição para risedronato (fêmur total 2,0% *versus* 0,5%, colo femoral 1,4% *versus* 0%, coluna vertebral 3,4% *versus* 1,1%, $p < 0,0001$ em todos os locais).⁴¹

O denosumabe e os bisfosfonatos são fármacos antirreabsortivos, mas têm diferentes mecanismos de ação. Eles diminuem a atividade e sobrevivência dos osteoclastos, mas a inibição do RANKL pelo denosumabe também impede a diferenciação dessas células.⁴² Além disso, é possível que a formação de osso em um processo independente da reabsorção, conhecido como modelagem óssea, persista em menor grau em esqueletos adultos e seja preservada durante o tratamento com denosumabe. Isso foi recentemente demons-

trado em macacos cynomolgus tratados com denosumabe.⁴³ A detecção da fluorescência na superfície endocortical e periosteal refletiu a formação óssea continuada em locais específicos, fora do compartimento trabecular, fornecendo evidências pré-clínicas para um potencial mecanismo que pode contribuir para os efeitos do denosumabe sobre a DMO e risco de fratura.⁴³ O diferente mecanismo de ação pode ser responsável pelo aumento na massa óssea causado pelo denosumabe em usuários prévios de bisfosfonatos.⁴⁰

Entretanto, quando a DMO foi analisada de acordo com o tempo de uso prévio de alendronato, observou-se um maior aumento na DMO com denosumabe nos grupos submetidos a tratamento de duração mais curta com alendronato. Isso pode ser explicado pelo preenchimento das unidades remodelação óssea durante tratamento antirreabsortivo prévio.⁴⁰ Essa hipótese também pode explicar o maior ganho de DMO com a teriparatida em pacientes virgens de tratamento.⁴⁰

Nesse contexto, vale ressaltar que esses autores estudaram o efeito do denosumabe em mulheres que receberam bisfosfonatos por um período máximo de 4 anos, enquanto na proposta do presente estudo pretende-se justificar o uso de outros fármacos após 10 anos de uso de bisfosfonatos. Isso é sugerido como uma estratégia terapêutica para a realidade da saúde pública desse país. Dada a falta de estudos de transição após um curso terapêutico prolongado com bisfosfonatos, supõe-se que a mudança para outro fármaco antirreabsortivo pode não oferecer benefício adicional nessa circunstância específica.

Ao contrário dos fármacos antirreabsortivos discutidos acima, a teriparatida, o fragmento 1-34 N-terminal do hormônio paratireoideo (PTH), é um agente anabólico (indutor de formação de osteoblastos) cuja administração intermitente resulta em aumento na quantidade e atividade dos osteoblastos, causa um rápido incremento na massa óssea e melhora a arquitetura trabecular e cortical.⁴⁴ É a única classe de medicamentos anabólicos atualmente usada no tratamento da osteoporose. Provoca uma redução significativa do risco de fraturas vertebrais (RR: 0,35; IC 95% 0,22 a 0,55) e não vertebrais (RR: 0,47; IC 95% 0,25 a 0,88) em mulheres na menopausa com fraturas vertebrais prévias ($n=1.637$), embora a redução nas fraturas de fêmur não tenha sido demonstrada até o momento.^{45,46}

Uma questão importante é se o tratamento antirreabsortivo prévio modifica a resposta anabólica à teriparatida. Os benefícios da teriparatida em pacientes previamente expostos a fármacos antirreabsortivos durante períodos prolongados de tempo foram testados por alguns autores.⁴⁷⁻⁵²

Ettinger *et al.*⁴⁷ estudaram o efeito de 18 meses de teriparatida em mulheres previamente tratadas com raloxifeno ou alendronato por 18 a 36 meses (estudo Eurofors, $n=59$, 60 a 87 anos, escore T $\leq -2,0$). Ambos os grupos apresentaram aumento estatisticamente significativo nos marcadores de remodelação óssea (P1NP, FA óssea e osteocalcina) logo no fim do primeiro mês de tratamento com teriparatida, com tendência a aumento adicional no grupo previamente tratado com raloxifeno. O aumento na DMO ocorreu mais precocemente nos usuários de raloxifeno, mas no final do tratamento observou-se um aumento na DMO da coluna lombar em ambos os grupos. O ganho foi de 10,2% para usuários prévios de raloxifeno e de 4,1% para usuários prévios de alendronato

($p < 0,001$). No entanto, o aumento na DMO no fêmur total foi significativo apenas em usuários prévios de raloxifeno (0,5% em usuários prévios de raloxifeno e -1,8% em usuários prévios de alendronato, $p = 0,002$). Os autores concluíram que a teriparatida estimula a renovação óssea em mulheres previamente tratadas com raloxifeno ou alendronato por 18 a 36 meses, embora a exposição prévia ao alendronato retarde a resposta do esqueleto à teriparatida. Esse efeito retardado na DMO e uma resposta mais limitada após o uso prévio de bisfosfonatos é provavelmente decorrente da ausência de células alvo para o efeito anabólico da teriparatida. Após alguns anos de tratamento com um antirreabsorptivo potente, a renovação óssea extremamente baixa reduz a disponibilidade de pré-osteoblastos, osteoblastos e células de revestimento para serem convertidos em osteoblastos.^{35,48}

Investigando o risco de fraturas durante o tratamento com teriparatida em mulheres previamente tratadas com bisfosfonatos durante uma média de 36 meses (estudo EFOS, $n = 1581$), Jakob et al.⁴⁹ observaram uma redução progressiva nesse risco analisada por intervalos de 6 meses, que permaneceu evidente mesmo após a suspensão da teriparatida (redução de 37% nas fraturas durante 12 a 18 meses de tratamento com teriparatida e 76% durante 12 a 18 meses após a sua suspensão, em comparação com os 6 meses iniciais desse tratamento).

Além disso, ensaios clínicos que examinaram a massa óssea por histomorfometria, tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) e análise de elementos finitos em HR-pQCT mostraram que o efeito supressor dos bisfosfonatos pode ser compensado pelo tratamento continuado com teriparatida.⁵⁰⁻⁵²

Em resumo, esses estudos mostram uma resposta anabólica eficaz à teriparatida após tratamento prévio com bisfosfonatos durante um período médio de 36 meses. Novamente, não há evidências de uso da teriparatida após tratamento mais prolongado com bisfosfonatos, como a estratégia terapêutica proposta pelo presente estudo. Pode haver maior atraso e resposta mais limitada dos marcadores de renovação óssea e DMO, sendo necessários ensaios clínicos para avaliar esse cenário terapêutico. Contudo, dadas as evidências disponíveis, consideramos aceitável o uso de fármacos com efeito anabólico em usuários prévios de antirreabsorptivos durante um período prolongado que, após esse tratamento, persistem com osteoporose grave e risco de fratura elevado.

Protocolo para tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopáusia no sistema público de saúde

A) Alendronato como tratamento de primeira linha

Em decorrência da vasta experiência de uso, segurança e eficácia antifratura, os bisfosfonatos são o pilar do tratamento da osteoporose e em geral devem ser usados como fármacos de primeira linha (fig. 2). Considerando a disponibilidade de alendronato no serviço público de saúde brasileiro, a maior parte dos pacientes com indicação de tratamento farmacológico deve receber alendronato, teoricamente por 5 anos, de acordo com as evidências apresentadas.

Durante o tratamento, nenhum ensaio clínico randomizado avaliou a relevância da densitometria óssea em série sobre o risco de fratura, mas esse exame pode ser útil se usado corretamente.⁵³ Portanto, indica-se o monitoramento do tratamento por avaliação sequencial da DMO. A estabilidade da massa óssea e a ausência de novas fraturas nos principais locais ósseos são indicadores do sucesso terapêutico.⁵⁴ Além disso, a demonstração de um declínio de 25% em relação aos níveis de base no C-telopeptídeo de ligação cruzada com colágeno tipo I (CTX) após 3 a 6 meses de tratamento pode ser usada como evidência precoce da inibição na reabsorção óssea e boa resposta terapêutica.^{53,54}

Depois dos cinco primeiros anos de tratamento, interromper o tratamento com alendronato é adequado para a maior parte dos pacientes. Deve-se considerar um período de *drug holiday* (pausa no medicamento) com reavaliação do risco de fratura após 2 ou 3 anos. No entanto, as mulheres com um escore T femoral $\leq -2,5$ devem ter esse tratamento continuado, se considerarmos as evidências de benefício nesse subgrupo de mulheres encontradas pelo estudo Flex.³³ Outra consideração importante é se o paciente experimentou fraturas osteoporóticas prévias, especialmente em sítios ósseos principais. Uma vez que essas fraturas aumentam substancialmente o risco futuro de fratura, esses pacientes também devem ter o tratamento com bisfosfonatos continuado. Vale ressaltar que o benefício supera o risco das fraturas femorais atípicas nesses grupos de pacientes, bem como o grande impacto de uma fratura osteoporótica na mortalidade, qualidade de vida e custos para o sistema de saúde.⁵⁵ Durante esse período de tratamento prolongado, a suspensão do fármaco deve ser determinada pela avaliação periódica do risco individual de fratura.

Após 10 anos de uso de alendronato, deve-se reavaliar o risco de fratura osteoporótica. Tendo em vista a ausência de evidências de redução nas fraturas e segurança além desse tratamento em longo prazo, a manutenção dos bisfosfonatos pode não ser apropriada. Em seguida, em pacientes de baixo risco, deve-se considerar um *drug holiday* e descontinuar o alendronato. No entanto, para a percentagem não negligenciável de mulheres com risco elevado persistente de fraturas por fragilidade, não é aconselhável interromper o tratamento para a osteoporose. As opções são continuar o tratamento com alendronato ou mudar para outro fármaco antifratura. Nesse ponto, propõe-se o uso de um fármaco com mecanismo de ação anabólico para esses pacientes de alto risco com osteoporose grave persistente, embora não haja estudos que avaliem a eficácia de tal abordagem. O único fármaco anabólico disponível no mercado brasileiro é a teriparatida, aprovada para o tratamento por 24 meses. Em decorrência do seu alto custo e das evidências limitadas após um tratamento antirreabsorção prolongado, sugere-se optar por seu uso apenas no subgrupo de mulheres com osteoporose grave e maior risco.

A definição de osteoporose grave pela OMS inclui fraturas por fragilidade pré-existentes na presença de escore T $\leq -2,5$. O risco de uma nova fratura vertebral é cinco vezes maior em pacientes com fraturas vertebrais prévias.⁵⁶ Além disso, considerando a DMO como um determinante importante do risco de fratura, o alto risco também pode ser arbitrariamente definido como um escore T $\leq -3,5$, mesmo na ausência de fraturas.⁴⁶

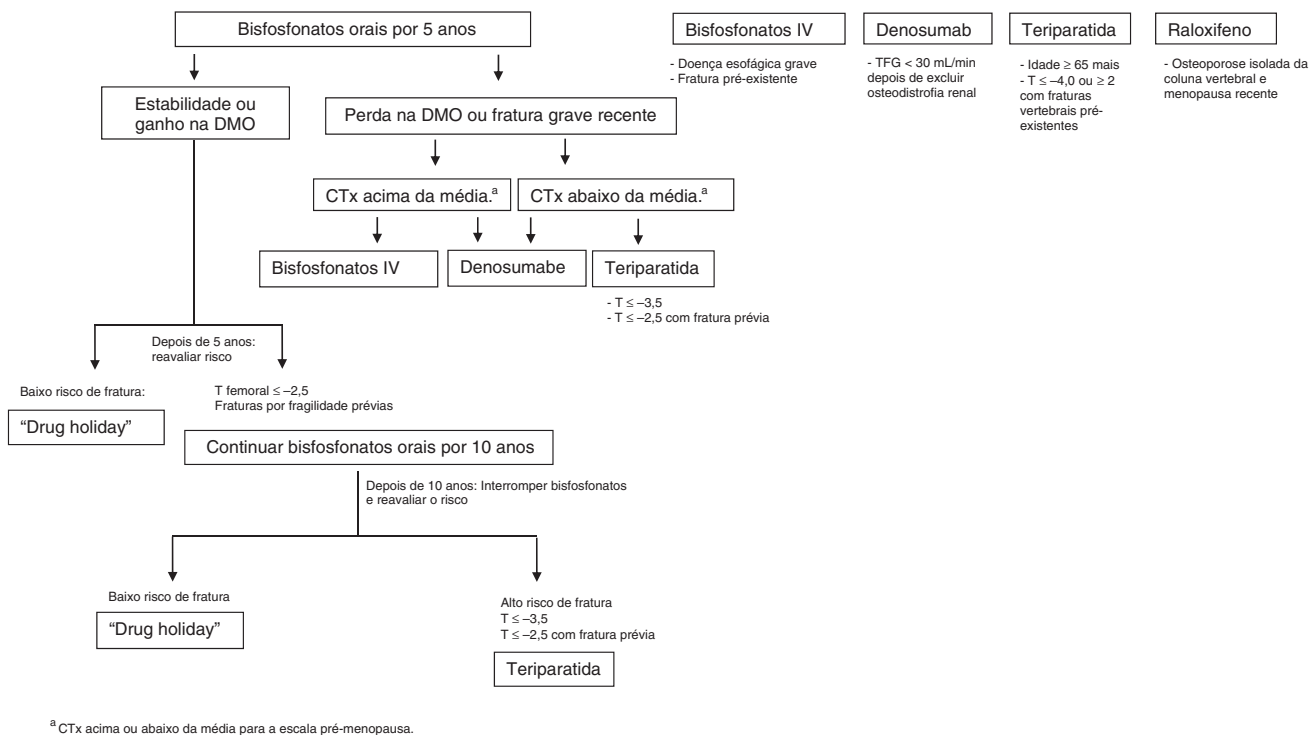


Figura 2 – Proposta para o tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopáusia no sistema público de saúde brasileiro.

B) Pacientes refratários ao tratamento com alendronato

Alguns pacientes são considerados refratários ao tratamento com alendronato. Isso é verificado por um declínio na densidade mineral óssea em pelo menos duas medições seriadas da DMO ou pela ocorrência de novas fraturas por fragilidade em sítios ósseos principais.⁵⁴ Nesses casos, a avaliação da adesão e uma busca por causas ocultas secundárias para a osteoporose são essenciais. Se a adesão não puder ser melhorada e for excluída osteoporose secundária, indica-se a mudança para uma terapia opcional.⁵⁴

A maior parte das diretrizes de prática clínica não recomenda a medição de marcadores da remodelação óssea (MRO) no manejo da osteoporose, em grande parte porque eles demonstram um alto grau de variabilidade pré-analítica e analítica.⁵⁷ No entanto, eles fornecem uma medida substituta da taxa de remodelação óssea e há evidências crescentes de que são potencialmente úteis na determinação do risco de fratura e resposta ao tratamento.⁵⁷ Não há referência que apoie a sua medição para avaliar o risco de fratura após o uso prolongado de bisfosfonatos, mas esse não é o caso. Considerando a ampla variação na qualidade das formulações à base de bisfosfonato disponíveis, bem como a baixa adesão ao tratamento, os níveis séricos de CTx podem ajudar a identificar pacientes com elevada remodelação óssea, em quem os bisfosfonatos não exercem seus efeitos. Portanto, durante o tratamento com bisfosfonatos, uma queda nos níveis séricos de CTx abaixo de 25% da linha de base ou, na ausência de valores pré-tratamento, um CTx acima da média do intervalo de referência pré-menopáusico, são indicativos de reabsorção óssea ativa.^{54,58} Portanto, nesse caso de falha

do tratamento, juntamente com um CTx superior à metade inferior do intervalo pré-menopáusico, a transição para outros fármacos antirreabsortivos – ácido zoledrônico ou denosumabe – seria indicada em decorrência da absorção completa e maior efeito antirreabsorção.

Para pacientes que apresentam falha no tratamento com alendronato apesar do CTx adequadamente suprimido, acredita-se que o ácido zoledrônico não possa oferecer benefícios com base na sua falta de superioridade na DMO em mulheres com osteoporose pós-menopáusica previamente tratadas com alendronato, embora esse efeito tenha sido demonstrado independentemente da CTX.³⁷ Portanto, em pacientes que apresentaram falha no tratamento, juntamente com CTx adequadamente suprimido, infere-se que o denosumabe e a teriparatida possam representar os agentes mais adequados. Mais uma vez, em razão do elevado custo da teriparatida, o subgrupo mais grave de mulheres com escore T ≤ -3,5 ou escore T ≤ -2,5 com fraturas anteriores também teria indicação para a teriparatida.⁴⁶

Embora seja impraticável avaliar rotineiramente os níveis de CTx no sistema público de saúde, considera-se que sua medição, especificamente nos casos de falha no tratamento clínico, possa ajudar na escolha do tratamento alternativo.

C) Uso de outros fármacos como primeira escolha

Por fim, em alguns cenários clínicos deve-se considerar também a indicação de outros fármacos como tratamento de primeira linha.

O ácido zoledrônico, em decorrência da sua grande eficácia na redução de fraturas vertebrais, não vertebrais e

femorais, bem como pela sua facilidade de administração e absorção garantida, pode ser o fármaco de escolha em todas as situações em que os bisfosfonatos são indicados. No entanto, em decorrência da sua indisponibilidade no sistema de saúde pública, pode-se arbitrariamente reservá-lo a pacientes com contraindicação aos bisfosfonatos orais, pacientes com doença de esôfago mais graves ou aqueles com fraturas prévias por terem um maior risco de novas fraturas. Estima-se que a adesão ao tratamento com bisfosfonatos orais seja inferior a 40% em 1 ano.⁵⁹

O denosumabe é o único medicamento indicado para o tratamento da osteoporose em pacientes com depuração da creatinina < 30 mL/min. No entanto, a caracterização da osteoporose em pacientes com doença renal crônica é complexa, requer a exclusão de osteodistrofia renal por meio de exames laboratoriais e, frequentemente, histomorfometria óssea.

O raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio com mecanismo de ação antirreabsortivo, aumenta discretamente a DMO e reduz em 30% o risco de fraturas vertebrais, não atuando sobre fraturas não vertebrais e do fêmur.⁶⁰ Em decorrência da sua baixa eficácia na redução de fraturas, sugere-se seu uso em mulheres com osteoporose isoladamente na coluna vertebral, na idade da perimenopausa.

Por fim, dada a melhoria rápida na arquitetura e massa óssea vista em resposta à teriparatida, esse medicamento pode ser indicado como tratamento de primeira linha para indivíduos do grupo de alto risco de fraturas, o qual inclui o mesmo subgrupo mais grave de mulheres com escore T \leq -3,5 ou escore T \leq -2,5 com fraturas pré-existentes.

No entanto, deve notar-se que existe uma intersecção nas indicações da teriparatida e do ácido zoledrônico como agentes de primeira linha nessa proposta, no que diz respeito às mulheres com fraturas osteoporóticas pré-existentes. Assim, considerando que o benefício da teriparatida na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais foi melhor demonstrado em mulheres com mais de 65 anos com fraturas vertebrais prevalentes,⁴⁵ bem como considerando o maior risco atribuído ao envelhecimento, defende-se o seu uso como tratamento de primeira linha para esse grupo de pacientes com mais de 65 anos com pelo menos duas fraturas vertebrais pré-existentes, tendo em conta o seu custo muito mais elevado. Em relação à outra indicação sugerida da teriparatida para as mulheres com densidade mineral óssea muito baixa na ausência de fraturas pré-existentes, acredita-se que o risco de uma resposta inadequada à terapia antirreabsortiva é elevado quando a arquitetura esquelética está muito fortemente perturbada e os espaços de remodelação são escassos.⁶¹ Mais uma vez, por causa do alto custo da teriparatida, arbitrariamente reloca-se seu uso como terapia inicial no grupo de mulheres com baixa DMO sem fraturas anteriores para aquelas com escore T \leq -4,0.

Conclusão

O alendronato é um fármaco de primeira linha apropriado para ser usado por cinco anos, com extensão recomendada para pacientes com escore T femoral \leq -2,5 persistente e para aqueles com fraturas por fragilidade prévias. Não há ensaios clínicos que avaliem as diferentes abordagens após 10 anos de

tratamento com bisfosfonatos. Nesse momento, um fármaco com mecanismo de ação anabólica pode ser apropriado para os pacientes de alto risco com osteoporose grave persistente. Além disso, fármacos como o denosumabe, o ácido zoledrônico e a teriparatida são opções em casos de refratariedade aos bisfosfonatos orais, bem como terapia de primeira linha em situações clínicas específicas.

É importante mencionar que, atualmente, tendo em vista as evidências limitadas, não se têm respostas para muitas de nossas perguntas clínicas, mas este representa o melhor conhecimento científico disponível para propor critérios para o uso racional do tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopáusicas na esfera da saúde pública.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182:1864-73.
3. Dominguez LJ, Di Bella G, Belvedere M, Barbagallo M. Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology*. 2011;12:397-408.
4. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1555-65.
5. Organization WH. World Health Organization Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland. 1994.
6. Liberman 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.
7. Black 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.
8. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077-82.
9. Harris 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.
10. McClung 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.
11. Chesnut CH, 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.
12. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with

- postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:237-45.
13. Cranney A, Wells G, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas P, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int.* 2009;20:291-7.
 14. 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.
 15. Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, Watts NB. Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001-2008. *J Bone Miner Res.* 2011;26:3-11.
 16. Goh S-K, Yang K, Koh J, Wong M, Chua S, Chua D, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:349-53.
 17. Ali T, Jay RH. Spontaneous femoral shaft fracture after long-term alendronate. *Age Ageing.* 2009;38:625-6.
 18. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479-91.
 19. Khan AA, Rios LP, Sándor GK, Khan N, Peters E, Rahman MO, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol.* 2011;38:1396-402.
 20. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28:5132-9.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med.* 2008;358:1304-6.
 24. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011;364:1728-37.
 25. Dell R, Greene D, Ott S, Silverman S, Eisemon E, Funahashi T, et al. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res.* 2010;25 Suppl 1:61.
 26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta terapêutico em farmacovigilância. Uso de bisfosfonatos associado ao risco de osteonecrose de mandíbula. São Paulo 2013. Acessado em 16/01/2016. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/ALERTA%20TERAP%C3%8AUTICO%2011%20Bisfosfonatos.pdf>.
 27. US Food and Drug Administration FDA Drug Safety Communication: safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration 2010. Acessado em 16/01/16. Disponível em: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm.
 28. European Medicines Agency. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. Rare atypical fractures of the femur: a class effect of bisphosphonates. London 2011. Acessado em 16/01/16. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001245.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1.
 29. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res.* 2011;26:553-60.
 30. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician.* 2014;60:324-33.
 31. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med.* 2007;356:1075-6.
 32. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 1997;100:1475.
 36. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes C-J, Wasnich RD, et al. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3109-15.
 37. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone.* 2007;41:122-8.
 38. Cummings SR, Martin JS, 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.
 39. Papapoulos S, Roux C, Bone H, Dakin P, Czerwinski E, Frey D, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis for up to 9 years: results through year 6 of the freedom extension. *Osteoporos Int.* 2015;26:S37-9.
 40. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol 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;25:72-81.
 41. Roux C, Hofbauer L, Ho P, Wark J, Zillikens M, Fahrleitner-Pammer A, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone.* 2014;58:48-54.
 42. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004;292:490-5.
 43. Ominsky MS, Libanati C, Niu QT, Boyce RW, Kostenuik PJ, Wagman RB, et al. Sustained modeling-based bone formation during adulthood in *Cynomolgus* monkeys may contribute to continuous BMD gains with denosumab. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1280-9.

44. Reginster J-Y, Taquet A, Fraikin G, Gosset C, Zegels B. Parathyroid hormone in the treatment of involuntional osteoporosis: back to the future. *Osteoporos Int.* 1997;7:163-8.
45. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, 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.
46. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2005;26:688-703.
47. Ettinger B, Martin SJ, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19:745-51.
48. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1999;104:439-46.
49. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barrett A, Karras D, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:87-97.
50. Stepan J, Burr D, Li J, Ma Y, Petto H, Sipos A, et al. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21:2027-36.
51. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, Farrerons J, Marín F, Barker C, et al. Monitoring Teriparatide-Associated Changes in Vertebral Microstructure by High-Resolution CT In Vivo: Results From the EUROFORS Study. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1426-33.
52. Graeff C, Chevalier Y, Charlebois M, Varga P, Pahr D, Nickelsen TN, et al. Improvements in vertebral body strength under teriparatide treatment assessed in vivo by finite element analysis: results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1672-80.
53. Lewiecki E, Watts N. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2008;19:1363-8.
54. Díez-Pérez A, Adachi J, Agnusdei D, Bilezikian J, Compston J, Cummings S, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:2769-74.
55. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126:13-20.
56. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-3.
57. Adler RA, Fuleihan GEH, 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.
58. Vasikaran SD, Chubb SP. The use of biochemical markers of bone turnover in the clinical management of primary and secondary osteoporosis. *Endocrine.* 2016;52:222-5.
59. Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S. Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:757-65.
60. 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. *JAMA.* 1999;282:637-45.
61. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27:817-24.