

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

NÚMERO: 027/2011

DATA: 29/09/2011

ASSUNTO: Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusicas

PALAVRAS-CHAVE: Osteoporose; Pós-menopausa

PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde

CONTATOS: Departamento de Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde, emite a seguinte

I - NORMA

1. Todos os indivíduos com elevado risco de fratura devem ser identificados para introdução de terapêutica com vista à redução da incidência de fraturas de fragilidade.
2. A decisão de tratar a osteoporose deve ser baseada na probabilidade de fratura relacionada com a idade associada aos fatores de risco clínicos (quadro I, II e III) e não apenas no valor da densidade mineral óssea.
3. Para a decisão de instituição terapêutica na mulher pós-menopáusicas devem ser ponderados os fatores de risco incluídos na ferramenta de avaliação de risco fracturário (quadro II), denominada FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool, disponível em www.shef.ac.uk/FRAX), a saber: idade; valor da densidade mineral óssea (DMO); índice de massa corporal; fratura de fragilidade prévia (principalmente fraturas vertebrais, fraturas do úmero proximal, rádio distal e do fémur proximal); história parental de fratura do fémur proximal; corticoterapia prolongada; consumo de bebidas alcoólicas; tabagismo atual; artrite reumatoide; outras causas de osteoporose secundária.
4. Nas mulheres pós-menopausas sem fatores de risco clínico e com valores de DMO normais não deve ser instituída terapêutica.
5. Nas mulheres pós-menopausas com fratura de fragilidade prévia deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva, mesmo na ausência de DMO e independentemente de outros fatores de risco.
6. Nas mulheres pós-menopausas com menos de 65 anos e índice $T < -2$, a instituição terapêutica depende do número e gravidade dos fatores de risco clínicos para fratura osteoporótica.
7. Nas mulheres com mais de 65 anos, sem fatores de risco clínicos e com valor de DMO compatível com OP (índice $T < -2,5$) deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva.
8. Nas mulheres com mais de 65 anos, com fatores de risco clínicos para fraturas osteoporóticas deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva se a DMO apresentar um índice $T < -1,5$.
9. Nas mulheres pós-menopausas com menos de 65 anos, com fatores de risco clínicos para fraturas osteoporóticas deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva se a DMO apresentar um índice $T < -2$.

10. Os aminobifosfonatos têm provas suficientes provenientes de ensaios clínicos e meta-análises que confirmam a sua eficácia antifraturária pelo que justificam o seu posicionamento cimeiro nas opções terapêuticas.
11. Em mulheres pós-menopáusicas com múltiplas fraturas vertebrais (≥ 3) a teriparatide é uma melhor opção antes do início dos antirreabsortivos.
12. A opção terapêutica da medicação antirreabsortiva deverá obedecer a critérios de efetividade (o que implica que certas escolhas devam ser justificadas sempre que se considerem ser a melhor alternativa para o doente i.e.: reações adversas e menor número de tomas possível. Caso contrário deve-se privilegiar a opção terapêutica de menor custo para igual eficácia, salvaguardando o cumprimento das orientações de boa prática clínica).
13. Em mulheres pós-menopáusicas que, apesar da terapêutica corretamente instituída com fármaco antirreabsortivo, apresentam evidência de novas fraturas e/ou diminuição significativa da DMO deve ser investigada a adesão à terapêutica, bem como possíveis causas secundárias de osteoporose.
14. Não se conhece com rigor o efeito dos bifosfonatos nas diferentes fases de reparação das fraturas. Em doentes com OP não tratados parece seguro iniciar o tratamento com bifosfonatos após uma fratura. Em doentes com 3 ou mais anos de tratamento com bifosfonatos dever-se-á suspender este tratamento até à consolidação completa da fratura. O tratamento com bifosfonatos deve ser reavaliado ao fim de 5 anos e ponderada a sua relação benefício-risco.
15. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

II - CRITÉRIOS

- a) A correta abordagem da Osteoporose (OP) tem como principal intuito a redução das fraturas, de forma a diminuir a morbilidade, a mortalidade e os custos a ela associados.
- b) A Organização Mundial de Saúde criou uma definição operacional da Osteoporose com base na medição da massa óssea através da densitometria radiológica de dupla energia, no colo do fémur e usando como referência os valores da população feminina e como medida o índice T. Esta definição foi adotada pela DGS na norma 001/2010 que regulamenta as situações em que está indicada a realização de osteodensitometria.
- c) Nos países onde o FRAX está validado e existem limiares de intervenção estabelecidos recomenda-se o início da terapêutica farmacológica em mulheres pós-menopáusicas, sem história de fratura de fragilidade, quando a probabilidade de fratura major a 10 anos é superior a 20% ou quando a probabilidade de fratura do fémur proximal é superior a 3%. Em Portugal o FRAX encontra-se ainda em processo de validação. Na avaliação global do risco de fratura deve ter-se em conta que, para a mesma DMO, quanto maior for o número de fatores de risco independentes da massa óssea maior será o risco fracturário absoluto (quadro III).

- d) Existem inúmeros fármacos disponíveis para a prevenção e tratamento da osteoporose (bifosfonatos; moduladores seletivos dos recetores estrogénicos; calcitonina; ranelato de estrôncio; paratormona e denosumab para além do cálcio e da vitamina D) com diferentes mecanismos de ação e de eficácia e diferentes perfis de segurança específicos. Sendo que associados a estes critérios se deverá sempre ponderar, em condições de igualdade os seus custos (quadro IV).
- e) A utilização de outros fármacos antiosteoporóticos, para além dos aminobifosfonatos, depende da idade da mulher, da gravidade da osteoporose, da falência da terapêutica prévia, falta de adesão a uma determinada terapêutica e do perfil de efeitos secundários.
- f) Idealmente, a terapêutica da osteoporose, deve ser acompanhada de suplementação de cálcio e vitamina D, conforme referido na Circular Informativa da DGS nº 13 de 1/4/2008. A toma isolada de suplementos de cálcio em indivíduos com ingestão de cálcio na dieta superior a 800 mg/dia demonstrou um aumento moderado do risco de enfarte agudo do miocárdio (em cerca de 28%), sem no entanto, se refletir no aumento de mortalidade. Tal não foi demonstrado quando a dieta do doente era deficitária em cálcio ou na sua associação com a vitamina D.
- g) O quadro IV resume os níveis de evidência para cada indicação.
- h) Diversas intervenções para reduzir o risco de fratura são recomendadas à população em geral. Estas incluem uma adequada ingestão de cálcio e vitamina D, a participação durante toda a vida em atividades de exercício físico, evitar o tabaco e o alcoolismo e a evicção ou tratamento de outros fatores de risco.

III - AVALIAÇÃO

- a) A avaliação da implementação da presente Norma é contínua e executada a nível local, regional e nacional.
- b) A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- c) A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- d) A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- e) A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores, que constam nos bilhetes de identidade que se encontram em anexo e dela fazem parte integrante:

- i. % mulheres com idade superior a 65 anos sob terapêutica específica para a osteoporose
- ii. % mulheres com idade entre os 40 e os 65 anos sob terapêutica específica para a osteoporose
- iii. % mulheres com idade superior a 40 anos e portadoras de osteoporose sob terapêutica específica para a osteoporose
- iv. % mulheres com prescrição de osteodensitometria sob terapêutica específica para a osteoporose
- v. valor médio da prescrição de terapêutica específica para a osteoporose por doente com diagnóstico de osteoporose

IV - FUNDAMENTAÇÃO

- a) A osteoporose (OP) caracteriza-se por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea, o que fragiliza o osso e aumenta, assim, o risco de fratura.
- b) As fraturas osteoporóticas ocorrem sobretudo nas mulheres após a menopausa e nos idosos de ambos os sexos, representando um grave problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, às consequências médicas que implicam, à diminuição da qualidade de vida associada e aos muito elevados custos económicos e sociais que causam.
- c) As fraturas osteoporóticas resultam de traumatismos de baixa energia, no caso dos ossos longos (p.ex. extremidade distal do rádio e extremidade proximal do fémur e úmero) provocados por quedas. As fraturas vertebrais podem ocorrer sem traumatismo evidente.
- d) Em consequência, o principal objetivo da abordagem da OP é a redução do número de fraturas, o que pode ser conseguido através de medidas preventivas (isto é, melhorando o pico de massa óssea e/ou reduzindo a perda de osso), atitudes que diminuam a frequência e a gravidade das quedas, sobretudo nos idosos, e terapêutica farmacológica adequada.
- e) A presente Norma tem o propósito de descrever os fármacos disponíveis para o tratamento da OP pós-menopáusicas e discutir a sua validade terapêutica, tendo em conta os seus principais objetivos (isto é, prevenir fraturas, aliviar os sintomas das fraturas e da deformação esquelética e maximizar a função física).

V - APOIO CIENTÍFICO

- a) Jaime Branco e Viviana Tavares (coordenação científica), António Faria Vaz (coordenação executiva), Eugénia Simões e Helena Canhão.
- b) A presente Norma foi visada pela Presidência da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.
- c) A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição de:

- i. Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral;
 - ii. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna;
 - iii. Sociedade Portuguesa de Reumatologia;
 - iv. Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Obstetrícia;
 - v. Sociedade Portuguesa de Ortopedia.
- d) A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, ao abrigo de protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- e) Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- f) Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.

BIBLIOGRAFIA

- Ammann P, Shen V, Robin B et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-2020
- Arbolea LR, Morales A, Fiter J. Effect of alendronate on bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A meta-analysis of published studies. *Med Clin (Barc)* 2000; 114 Suppl 2: 79-84
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 847-857
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37
- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555-65
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41
- Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22
- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15
- Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, Fogelman I. A review of strontium ranelate and its effect on DXA scans. *J Clin Densitom* 2007; 10: 113-9
- Boivin G, Deloffre P, Panczer G et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1302-1311
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341c: 3691

Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Home A, Ames R et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336:262-6

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004; 350: 1189-99

Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 10: 1291-8

Branco JC. Dimensão e Custos da Osteoporose: a Realidade Portuguesa e Internacional. *Lição de Agregação. FCM UNL, 2003*

Brown JP, Prince RL, Deal C et al. 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 Mineral Res* 2009; 24(1): 153-161

Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 905-16

Charopoulos I, Orme S, Giannoudis P. The role and efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis: an update. *Expert Opin Drug Saf*;doi:10.1517/ard2010

Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC et al. Effects on salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: Results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1548-1561

Chesnut CH 3rd, Silverman S, Adriano K et al. A randomized trial of nasal spray: salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109: 267-276

Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis J et al on behalf of the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) (2009) Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*; 62:105-108

Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporosis: prevención, diagnóstico y tratamiento. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral 2009; http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/policy_advocacy/pdf/Consenso-Iberoamerican0-de-Osteoporosis-SIBOMM2009.pdf

Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 2011; 26: 503-11

Cosman F, Nieves J, Woelfert L et al. Effect of prior and ongoing raloxifene therapy on response to PTH and maintenance of BMD after PTH therapy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 529-35

Cosman F, Nieves J, Zion M et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005; 353: 566-75

Cummings SR, Martin JS, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765

De Laet C, Kanis JA, Oden A et al.. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330-1338

Deal C, Omizo M, Schwartz EN et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Mineral Res* 2005; 20: 1905-11

Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: Four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617

Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 10: 792-8

DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA et al. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4151-9

Direção-Geral da Saúde. Orientação técnica sobre suplementação de cálcio e vitamina D em pessoas idosas. Circular Informativa nº 13/DSCS/DSQC de 01/04/2008.

Direção-Geral da Saúde. Prescrição da osteodensitometria na osteoporose do adulto. *Norma 001/2010*

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH 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: 637-645

Ettinger B, San Martín J, Crans G et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Mineral Res* 2004; 19: 745-51

European Public Assessment Reports (EPARs) for authorized medicinal products for human use. Protelos. Press Release (2007). Available at http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDEs/EPAR/protelos/PressRelease_Protelos_41745807en.pdf

Fernández García D, Muñoz Torres M, Mezquita Raya P et al. Effects of raloxifene therapy on circulating osteoprotegerina and RANK ligand levels in post-menopausal osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 416-421

Ficha Técnica de Protelos®. Laboratórios Servier

Fox J, Miller MA, Newman MK et al. Treatment of skeletally mature ovariectomized rhesus monkeys with PTH (1-84) for 16 months increases bone formation and density and improves trabecular architecture and biomechanical properties at the lumbar spine. *J Bone Mineral Res* 2007; 22: 260-73

Genant HK, Halse J, Briney WG et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1027-34

Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis – focus on denosumab. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4: 241-250

Goh SK, Yang KY, Koh JS et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 349-353

Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-39

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; 1: 237-45

Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52

Heckbert SR, Li G, Cummings S et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Int Med* 2008; 168: 826-31

Hirsch PF, Baruch H. Is calcitonin an important physiological substance? *Endocrine* 2003; 21: 201-208

Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 620-8

Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1998; 81:1804-1809

Jiang Y, Zhao J, Gensens P et al. Femoral neck trabecular microstructure in ovariectomized ewes treated with calcitonin: MRI microscopic evaluation. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 125-130

- Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Mineral Res* 2003; 18: 1932-41
- Jilka R. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007; 40(6): 1434-46
- Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Min Res* 2005; 20: 1185-1194
- Jonville-Béra AP, Crickx B, Aaron L et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009; 64: 658-659
- Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. *WHO Technical Report 2007*
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428
- Kanis JA, Hans D, Cooper C et al on behalf of the Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2395-2411
- Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737-742
- Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35: 1029-1037
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2000; 19:893-899
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-382
- Kanis JA, Johnell O, Gulberg B et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992; 305: 1124-1128
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989-995
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155-162
- Karsdal MA, Henriksen K, Arnold M et al. Calcitonin: a drug of the past or for the future? Physiologic inhibition of bone resorption while sustaining osteoclast numbers improves bone quality. *BioDrugs* 2008; 22: 137-44
- Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2006; 103: 7829-34
- Kendler DL, Adachi JD, Josse RG, Slosman DO. Monitoring strontium ranelate therapy in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009 Mar 6 [Epub ahead of print]
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Mineral Res* 2010; 25(1): 72-81
- Khosla S, Burr D, Cauley J et al. American Society for Bone and Mineral Research. 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; 10: 1479-91
- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA, Berger M. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-727

- Knopp JA, Diner BM, Blitz M et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1281-1290
- Kurland ES, Samantha SL, Heller L et al. The importance of bisphosphonates therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 992-7
- Kwek EBK, Koh LSB, Howe TS et al. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *New Eng J Med* 2008; 359: 316-318
- Lewiecki EM. Denosumab update. *Current Opin Rheumatol* 2009; 21: 369-373
- Lewiecki EM. Denosumab: an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis. *Biologics: Targets and Therapy* 2008; 2(4): 645-653
- Lindsay R, Nieves J, Formica C et al. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-55
- Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, Mitlak B. Incident vertebral fractures during an 18-month observation period following discontinuation of LY33334 (recombinant human parathyroid hormone (1-34), rhPTH (1-34) use in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 2001; 16 Suppl 1: S162
- Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2024-30
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004; 9: 571-591
- Lyrakis GP, Tsakalagos N, Magiatis B et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: A double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 369-372
- MacLean C, Newberry S, Maglione M et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148(3): 197-213
- McDonald M, Schindeler A, Little D. Bisphosphonate treatment and fractures repair. *IBMS Bone-Key* 2007; 4: 236-51
- Melström DD, Sörensen OH, Groemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 462-8
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68
- Miller P. Bisphosphonates. En: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, eds: *Osteoporosis*, 3ª edição, Elsevier Academic Press, Burlington, USA, 2008; 74: 1725-42
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. *NOF 2010*; http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF_ClinicianGuide2009_v7.pdf
- Neer R, Hayes A, Rao A, Finkelstein J. Effects of parathyroid hormone, alendronate or both on bone density in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Mineral Res* 2002; 17: S1; 1039
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR 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
- Nevitt MC, Chen P, Kiel DP et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1630-7
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 1294-1301
- Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95
- Papaioannou A, Morin S, Cheung AM et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010. DOI:10.1503/cmaj.100771

- Peichl P, Marteau R, Griesmacher A et al. Salmon calcitonin nasal spray treatment for postmenopausal women after hip fracture with total hip arthroplasty. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 243-252
- Pérez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW et al. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 511-526
- Reginster JY, Felsenberg D, Bonnen S et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1687-1695
- Reginster JY, Seeman E, DeVernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22
- Reid IR. Temas emergentes acerca de los bisfosfonatos. *Rheumatic Dis Clin North Am* (edición Española) 2006; 8(4): 583-92
- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-629
- Rittmaster RS, Bolognese MS, Ettinger MP et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129-34
- Romas E. Clinical applications of RANK-ligand inhibition. *Intern Med J* 2009; 39: 110-116
- Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007; 10: 1479-91
- Seeman E, Delmas PD, Hanley DA et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Mineral Res* 2010; 25: 1886-1894
- Singer A, Grauer A. Denosumab for the management of postmenopausal osteoporosis. *Postgraduate Medicine* 2010; 122(6): 176-187
- Siris ES, Harris ST, Eastell R et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: Results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514-24
- Sorenesen HT, Christensen S, Mehnert F et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *British Med J* 2008; 336: 813-816
- Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A et al. Effect of teriparatide [rhPTH (1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Mineral Res* 2006; 21: 283-91
- Stevenson M, Jones ML, De Nigris E et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 22: 1-160
- Tavares V, Canhão H, Melo Gomes JA et al. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Ata Reuma Port* 2007; 32: 49-59
- Vahle JL, Long GG, Sandusky G et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH (1-34)] are depend on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 426-38
- Vahle JL, Sato M, Long GG et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of rhPTH (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 312-21
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-787
- Watts NB, Camacho PM, Harris ST et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16 (Suppl 3): 1-37

Wells G, Cranney A, Peterson J et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Jan 23; (1): CD004523

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *WHO Technical Report. Series 843, Geneva: WHO 1994*

Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 539-43



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Quadro I - Probabilidade (percentagem) de fratura do fémur proximal a 10 anos em mulheres suecas de acordo com a idade e o valor de DMO no colo do fémur (adaptado da referência 8)

Idade (anos)	Índice T= -1	Índice T<-1	Índice T= 2,5	Índice T<-2,5
50	0,5	1,1	1,7	2,9
55	0,7	2,0	2,9	5,1
60	1,1	3,3	4,4	7,8
65	1,5	5,0	5,9	10,9
70	2,0	8,3	8,8	16,7
75	2,3	11,8	11,1	21,5
80	2,5	14,6	11,5	23,8

Quadro II - Fatores de risco clínicos para a avaliação da probabilidade de fratura (incluídos do FRAX)

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

QUADRO III – Probabilidade (%) de fratura osteoporótica major (vertebral clínica, fémur proximal, rádio distal, úmero proximal) a 10 anos de acordo com a DMO e o número de fatores de risco clínico para uma mulher de 60 anos no Reino Unido. Os limites representam a variação do peso dos diferentes fatores de risco (adaptado da referência 8)

Nº de fatores de risco clínicos	DMO do colo femoral (índice T)					
	-4,0	-3,0	-2,0	-1,0	0	1,0
0	23	12	7,7	5,5	4,6	4,1
1	32 (29-37)	18 (15-21)	11 (8,2-14)	8 (5,5-11)	6,8 (4,5-9,5)	6 (3,9-8,4)
2	44 (38-54)	25 (19-34)	16 (10-24)	12 (6,7-18)	9,8 (5,4-16)	8,6 (4,6-14)
3	58 (48-68)	35 (25-49)	23 (14-36)	16 (8,7-28)	14 (6,9-25)	12 (5,9-22)
4	71 (59-78)	46 (35-59)	31 (22-44)	22 (14-35)	19 (11-31)	17 (9,4-28)

Quadro IV - Sumário dos níveis de evidência da terapêutica com diversos fármacos na redução do risco de fratura na OP pós-menopáusia

<i>Fármaco</i>	<i>Redução do risco fracturário</i>		
	<i>Vertebral</i>	<i>Não vertebral</i>	<i>Fémur proximal</i>
<i>Alendronato</i>	A	A	A
<i>Risedronato</i>	A	A	A
<i>Ibandronato</i>	A	A*	SAA
<i>Zoledronato</i>	A	A	A
<i>Raloxifeno</i>	A	SAA	SAA
<i>Calcitonina</i>	A	SAA	B
<i>Ranelato de Estrôncio</i>	A	A	A*
<i>Teriparatide</i>	A	A	SAA
<i>PTH recombinante humana 1-84</i>	A	SAA	SAA
<i>Denosumab</i>	A	A	A
<i>Calcitriol</i>	A	B	SAA
<i>THS</i>	A	A	A

* Apenas em subgrupos de doentes (análises post hoc); SAA: Sem avaliação adequada (isto é, ausência de efeito demonstrado nestas fraturas pode ser devido ao facto dos estudos não terem a potência adequada); PTH: Paratormona; THS: Terapêutica hormonal de substituição.

DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA DE APOIO

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

A osteoporose (OP) caracteriza-se por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea, o que fragiliza o osso e aumenta, assim, o risco de fratura.¹

As fraturas osteoporóticas ocorrem sobretudo nas mulheres após a menopausa e nos idosos de ambos os sexos, representando um grave problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, às consequências médicas que implicam, à diminuição da qualidade de vida associada e aos muito elevados custos económicos e sociais que causam.²

As fraturas osteoporóticas resultam de traumatismos de baixa energia, no caso dos ossos longos (p.ex. extremidade distal do rádio e extremidade proximal do fémur e úmero) provocados por quedas. As fraturas vertebrais apresentam uma relação fisiopatológica com os traumatismos diferente.

Em consequência, o principal objetivo da abordagem da OP é a redução do número de fraturas, o que pode ser conseguido através de medidas preventivas (isto é, melhorando o pico de massa óssea e/ou reduzindo a perda de osso), atitudes que diminuam a frequência e a gravidade das quedas, sobretudo nos idosos, e terapêutica farmacológica adequada.

Em seguida nomeiam-se as indicações de tratamento, descrevem-se os fármacos disponíveis para utilização na OP pós-menopáusicas, discute-se a sua validade terapêutica, tendo em conta os seus principais objetivos (isto é, prevenir fraturas, aliviar os sintomas das fraturas e da deformação esquelética e maximizar a função física).

DEFINIÇÃO OPERACIONAL E DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSE

A Organização Mundial de Saúde (OMS) criou uma definição operacional³ da OP com base na medição da massa óssea através de osteodensitometria radiológica de dupla energia, no colo do fémur e usando como referência os valores da população feminina jovem e como medida o índice T (número de desvios padrão acima ou abaixo da média de densidade de massa óssea do adulto jovem):

- a) índice $T \geq -1$: Normal;
- b) $2,5 < \text{índice } T < -1$: osteopenia (baixa massa óssea);
- c) índice $T \leq -2,5$: OP;
- d) índice $T \leq -2,5$ + fratura de fragilidade: OP grave.

Esta definição foi adotada pela DGS na sua norma 001/2010⁴ e regulamenta as situações em que está indicada a realização de osteodensitometria:

- a) mulheres com idade superior a 65 anos e homens com idade superior a 70 anos;
- b) mulheres pós-menopáusicas com idade inferior a 65 anos e homens com idade superior a 50 anos se apresentarem 1 fator de risco major ou 2 minor;
- c) mulheres pré-menopáusicas e homens com idade inferior a 50 anos apenas se existirem causas conhecidas de OP secundária ou fatores de risco major.

AValiação DE RISCO DE FRATURA NA MULHER PÓS-MENOPÁUSICA

A correta abordagem da OP tem como principal intuito a redução das fraturas, de forma a diminuir a morbilidade, a mortalidade e os custos a elas associadas. A estratégia recomendada pela maioria dos consensos internacionais é a identificação dos indivíduos com elevado risco de fratura para introdução de terapêutica, com vista a reduzir a incidência de fraturas de fragilidade.⁵

Os estudos epidemiológicos realizados ao longo dos anos permitiram identificar fatores de risco que contribuem para uma melhor avaliação do risco fracturário individual. Alguns destes fatores são, em parte ou no todo, independentes da densidade mineral óssea (DMO) e permitem aumentar a informação fornecida pela osteodensitometria. Por outro lado, outros fatores, fortemente dependentes da DMO, podem ser utilizados para uma correta estimativa de risco, mesmo quando não é possível uma medição da massa óssea.

Com base neste conhecimento a OMS criou uma ferramenta de avaliação de risco fracturário, denominada FRAX[®] (WHO Fracture Risk Assessment Tool), para utilização em cuidados de saúde primários, que permite avaliar o risco absoluto de fratura a 10 anos com ou sem utilização de osteodensitometria e que está disponível on-line (www.shef.ac.uk/FRAX). Esta ferramenta permite avaliar o risco absoluto de fraturas osteoporóticas major (fémur proximal, antebraço distal, úmero proximal e corpo vertebral) e de fratura do fémur proximal, em indivíduos de ambos os sexos entre os 40 e os 90 anos, que não estejam a fazer terapêutica para a OP.⁶

Nos países que já englobaram o FRAX nas suas normas de orientação terapêutica está recomendado início de terapêutica farmacológica em mulheres pós-menopáusicas, sem história de fratura de fragilidade e com valores de DMO compatíveis com osteopenia, quando a probabilidade de fratura major a 10 anos é superior a 20% ou quando a probabilidade de fratura do fémur proximal é superior a 3%.⁷

A utilização das potencialidades desta ferramenta ainda não é totalmente possível em Portugal. Para além da probabilidade de fratura ser específica para cada País, a decisão do limiar de risco que justifique uma intervenção terapêutica custo-eficaz tem também de ser decidida localmente. A validação desta ferramenta para a população portuguesa está a decorrer sob a égide da DGS.

Apesar desta limitação, o conhecimento e a ponderação dos vários fatores de risco clínicos que compõem o FRAX[®], associados ou não ao valor da osteodensitometria do colo do fémur, deve ser aplicado na prática clínica diária.^{8,9}

Para a decisão de instituição terapêutica na mulher pós-menopáusica devem ser ponderados os seguintes fatores de risco, que fazem parte do FRAX:

a) Idade^{10,11}

- (i) Para qualquer valor de DMO o risco de fratura é mais elevado nas mulheres mais idosas, porque a idade é um fator de risco independente da massa óssea. Considerando o limiar para definição de OP (índice T = -2,5) a probabilidade de fratura do fémur proximal pode variar entre 1,7% aos 50 anos até 11,5% aos 80 anos.

Quadro I – Probabilidade (percentagem) de fratura do fémur proximal a 10 anos em mulheres suecas de acordo com a idade e o valor de DMO no colo do fémur (adaptado de referência 8)

Idade (anos)	Índice T= -1	Índice T<-1	Índice T= 2,5	Índice T<-2,5
50	0,5	1,1	1,7	2,9
55	0,7	2,0	2,9	5,1
60	1,1	3,3	4,4	7,8
65	1,5	5,0	5,9	10,9
70	2,0	8,3	8,8	16,7
75	2,3	11,8	11,1	21,5
80	2,5	14,6	11,5	23,8

b) Valor da DMO medida por DEXA

- (i) Está bem documentado que a diminuição da DMO leva a um aumento do risco de fratura e que por cada redução de desvio padrão esse risco duplica.¹²
- (i) O valor de DMO escolhido para incorporar o FRAX foi o do colo femoral (região neck), medido por osteodensitometria⁶, local e método adotado para o diagnóstico de OP da OMS. A escolha desta localização deriva também de, para a mesma idade e valor de DMO, o risco de fratura ser idêntico em homens e mulheres e, por último, da extensa informação existente das coortes internacionais que contribuíram para o FRAX.
- (i) Embora a medição da DMO em dois locais (região neck e coluna lombar) não aumente a sensibilidade e especificidade do método, existem situações em que se verifica alguma discordância entre os valores medidos em cada local e algumas normas internacionais incorporam também o valor da DMO da coluna lombar bem como da região total da anca (região total hip) na avaliação do risco fracturário escolhendo o menor dos três valores medidos.⁵

c) Baixo índice de massa corporal

- (i) Um baixo índice de massa corporal (IMC) é um fator de risco significativo para fratura do fémur proximal, existindo um risco duas vezes superior numa mulher com um IMC de 20kg/m² quando comparada com uma de 25kg/m².¹³ No entanto, o valor do IMC para predizer outras fraturas diminui quando ajustado para a DMO.

d) Fratura de fragilidade prévia

- (i) A existência de uma fratura de fragilidade prévia (principalmente fraturas vertebrais, fraturas do úmero proximal, do antebraço distal e do fémur proximal) é um dos mais importantes fatores de risco, existindo um risco duas vezes superior para fraturas subsequentes.¹⁴
- (i) Este aumento de risco é ainda mais marcado no caso de fraturas vertebrais como predictor de nova fratura vertebral¹⁵. O risco aumenta também de acordo com o tipo e gravidade de fratura.

- e) História parental de fratura do fémur proximal
 - (i) A história de fratura do fémur proximal no pai ou na mãe é um fator de risco significativo, independente da massa óssea, e mais importante do que a história familiar de outras fraturas de fragilidade.¹⁶
- f) Corticoterapia prolongada
 - (i) A corticoterapia prolongada é um significativo fator de risco para fraturas osteoporóticas, mas não depende apenas da baixa da DMO, sendo conhecidos outros fatores de risco independentes.^{17,18}
 - (i) O risco de fratura osteoporótica dado pela corticoterapia é dose dependente, fator que deve ser tido em conta na avaliação global de risco. No FRAX considera-se uma dose superior a 5mg de prednisona ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses³
- g) Consumo de bebidas alcoólicas
 - (i) O consumo regular de bebidas alcoólicas, numa dose igual ou superior a 3 unidades/dia (8 a 10g de álcool/unidade) está associado a um aumento do risco de fratura, que é dose dependente.¹⁹
 - (i) Doses inferiores a 2 unidades/dia não estão associadas a aumento do risco.
- h) Tabagismo atual
 - (i) O aumento de risco relacionado com o tabagismo é relacionado com a dose e tempo de exposição, sendo no entanto menor nos ex-fumadores do que nos fumadores ativos.²⁰
- i) Artrite reumatoide
 - (i) O risco de fratura nos doentes com artrite reumatoide está aumentado, sendo independente da corticoterapia e da DMO.^{8,9}
- j) Outras causas de osteoporose secundária
 - (i) Existem múltiplas causas de osteoporose secundária, para além da corticoterapia e da artrite reumatoide, sendo o aumento de risco relacionado com a diminuição de DMO que provocam. Para inclusão no FRAX foram consideradas as que de forma consistente mostraram estar relacionadas com um aumento do risco de fratura.³

Para além dos fatores acima referidos, resumidos no Quadro II, existem outros que contribuem para um risco aumentado de fratura, principalmente de fratura do fémur proximal, e que devem ser também ponderados de forma individual para cada doente, sendo os mais importantes o risco de queda e a dificuldade de se levantar de uma cadeira sem apoio.⁵

Quadro II - Fatores de risco clínicos para a avaliação da probabilidade de fratura (incluídos no FRAX)

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

Na avaliação global deve-se ter em conta que, para a mesma DMO, quanto maior for o número de fatores de risco independentes da massa óssea maior será o risco fracturário absoluto (Quadro III)

QUADRO III – Probabilidade (%) de fratura osteoporótica major (vertebral clínica, fémur proximal, antebraço distal, úmero proximal) a 10 anos de acordo com a DMO e o número de fatores de risco clínico para uma mulher de 60 anos no Reino Unido. Os limites representam a variação do peso dos diferentes fatores de risco (adaptado da referência 8)

Nº de fatores de risco clínicos	DMO do colo femoral (índice T)					
	-4,0	-3,0	-2,0	-1,0	0	1,0
0	23	12	7,7	5,5	4,6	4,1
1	32 (29-37)	18 (15-21)	11 (8,2-14)	8 (5,5-11)	6,8 (4,5-9,5)	6 (3,9-8,4)
2	44 (38-54)	25 (19-34)	16 (10-24)	12 (6,7-18)	9,8 (5,4-16)	8,6 (4,6-14)
3	58 (48-68)	35 (25-49)	23 (14-36)	16 (8,7-28)	14 (6,9-25)	12 (5,9-22)
4	71 (59-78)	46 (35-59)	31 (22-44)	22 (14-35)	19 (11-31)	17 (9,4-28)

DECISÃO DE QUEM TRATAR

É hoje consensual que a decisão de tratar a OP deve ser baseada na probabilidade de fratura relacionada com a idade e com a presença de fatores de risco clínicos e não apenas no valor da DMO.^{3,5,8}

Nas mulheres pós-menopausicas com fratura de fragilidade prévia deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva, mesmo na ausência de medição da DMO, embora esta última possa ser útil para monitorização da terapêutica.^{5,7,8,21-23}

Nas mulheres com mais de 65 anos, sem fatores de risco clínicos e com valor de DMO compatível com OP (índice $T < -2,5$) (CF e/ou CL) deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva.^{5,7,8,21-23}

Nas mulheres com mais de 65 anos, com fatores de risco clínicos para fraturas osteoporóticas deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva se a DMO apresentar um índice $T < -1,5$.^{5,22}

Nas mulheres pós-menopausicas com menos de 65 anos, com fatores de risco clínicos para fraturas osteoporóticas deve ser instituída terapêutica antirreabsortiva se a DMO apresentar um índice $T < -2$.⁵

Nas mulheres pós-menopausicas sem fatores de risco clínicos e com valores de DMO normais não deve ser instituída terapêutica.⁵

Em mulheres pós-menopausicas com múltiplas fraturas vertebrais a teriparatide é uma melhor opção que os antirreabsortivos, devendo ser iniciada antes dos bifosfonatos, mantida no máximo por 18 a 24 meses e ser seguida de terapêutica antirreabsortiva.

Em mulheres pós-menopausicas que, apesar de terapêutica corretamente instituída com fármaco antirreabsortivo, apresentam evidência de novas fraturas e/ou diminuição significativa da DMO deve ser investigada a adesão à terapêutica. No caso de existir má adesão à terapêutica oral com bifosfonatos, deve-se considerar a alteração para um bifosfonato endovenoso (zoledronato), para outro antirreabsortivo com mecanismo de ação diferente como o ranelato de estrôncio ou o denosumab. Caso não haja problemas de adesão e se considere existir uma falência da terapêutica é de ponderar a alteração do fármaco tal como acima referido ou mudar para a teriparatide (particularmente no caso de existirem novas fraturas vertebrais).

INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

a. Fármacos disponíveis

Além do cálcio e da vitamina D, que serão objeto de uma exposição à parte, os fármacos disponíveis para o tratamento da OP e a redução do risco das fraturas osteoporóticas são:

- bifosfonatos
- moduladores seletivos dos recetores estrogénicos
- calcitonina
- ranelato de estrôncio

- paratormona
- denosumab

b. Mecanismos de ação e eficácia

Os bifosfonatos (BP) são fármacos inibidores da reabsorção óssea cuja estrutura química é simplesmente formada por duas moléculas de fosfato unidas a um átomo de carbono. São análogos sintéticos dos pirofosfatos inorgânicos cujo átomo central é de oxigénio em vez de carbono.

Os dois radicais do átomo de carbono que não se unem aos fosfatos ligam-se a cadeias de estrutura variável que estão diretamente relacionadas com as diferentes afinidades pelo tecido ósseo e atividade antireabsortiva de cada molécula.²⁴

Os BP podem-se classificar de acordo com a sua estrutura, pelo que dependendo se possuem ou não um grupo com uma ou mais moléculas de azoto, assim são designados respetivamente por aminoBP e BP não nitrogenados.

Os BP apresentam uma ação altamente seletiva sobre os osteoclastos (OC) que captam estes fármacos por endocitose. Depois de internalizados pelos OC, os BP apresentam mecanismos diferenciados na inibição da função destas células conforme são ou não aminados. Os aminoBP não são metabolizados e atuam por inibição enzimática, reduzindo a formação de isoprenóides essenciais para o bom funcionamento celular.²⁵

Os aminoBP têm uma potência antireabsortiva muito superior aos não aminados e não afetam a mineralização óssea.²⁶

Atualmente os BP mais utilizados são os aminoBP: alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato.

Todos estes quatro aminoBP aprovados para a terapêutica da OP cumpriram os requisitos (isto é, evidência resultante de ensaios clínicos randomizados, em dupla ocultação e controlados, da redução significativa da incidência de fraturas vertebrais durante pelo menos 3 anos) solicitados pelas agências reguladoras para obtenção da autorização de comercialização.²⁷⁻³⁰

Além disso, estes compostos têm provas adicionais suficientes, provenientes de ensaios clínicos e meta-análises, para confirmar a sua eficácia antifracturária, justificando assim o seu posicionamento cimeiro entre as opções terapêuticas para a OP pós-menopáusia.³¹⁻³⁶

A muito relevante questão da eficácia diferencial entre estes aminoBP continua, e continuará, por responder dado que as pequenas diferenças que eventualmente ocorreriam, por exemplo na incidência das fraturas do fémur proximal, obrigariam a incluir um número elevadíssimo de doentes nesses ensaios clínicos (*head-to-head*), o que seria economicamente incomportável.

O Quadro IV resume as características posológicas dos quatro aminoBP disponíveis.

Quadro IV – Diferenças posológicas dos aminoBP disponíveis em Portugal

	Diário	Semanal	Mensal	Anual
Alendronato (oral)	10 mg	70 mg*	-	-
Risedronato (oral)	5 mg	35 mg	-	-
Ibandronato (oral)	-	-	150 mg	-
Zoledronato (IV)	-	-	-	5 mg

* Apresentações com BP simples ou em associação com 2800 ou 5600 UI de Vitamina D.

Além destas diferenças, os aminoBP apresentam também algumas disparidades no que respeita ao grau de evidência da eficácia na redução do risco fracturário (Quadro V).

Quadro V- Sumário dos níveis de evidência da terapêutica com diversos fármacos na redução do risco de fratura na OP pós-menopáusia

Fármaco	Redução do risco fracturário		
	Vertebral	Não vertebral	Fémur proximal
Alendronato	A	A	A
Risedronato	A	A	A
Ibandronato	A	A*	SAA
Zoledronato	A	A	A
Raloxifeno	A	SAA	SAA
Calcitonina	A	SAA	B
Ranelato de Estrôncio	A	A	A*
Teriparatide	A	A	SAA
PTH recombinante humana 1-84	A	SAA	SAA
Denosumab	A	A	A
Calcitriol	A	B	SAA
THS	A	A	A

* Apenas em subgrupos de doentes (análises post hoc); SAA: Sem avaliação adequada (isto é, ausência de efeito demonstrado nestas fraturas pode ser devido ao facto dos estudos não terem a potência adequada); PTH: Paratormona; THS: Terapêutica hormonal de substituição.

Estes fármacos também não têm o mesmo recuo de experiência no que respeita a duração do tratamento, que é maior para o alendronato e risedronato do que para o ibandronato e zoledronato. Em qualquer dos casos não está bem estabelecida qual a duração ideal do tratamento com os aminoBP. Para os dois primeiros parece haver alguma sugestão que pode fazer-se, após 5 anos de tratamento (7 anos nos casos de OP grave) uma interrupção terapêutica de 1 a 2 anos sem perda de eficácia antifraturária.³⁷

A segurança de emprego dos BP pode dividir-se em duas secções: óssea e extraóssea.

No que respeita a segurança óssea:

- a. Apesar da supressão da remodelação óssea, os estudos de seguimento de doentes a longo prazo não mostraram um aumento da incidência de fraturas, mas a vigilância deve ser mantida.^{38,39}
- b. A dor músculo-esquelética, mais frequente no início do tratamento oral e após as infusões IV, é raramente incapacitante ao ponto de obrigar a paragem dos aminoBP.
- c. A osteonecrose maxilar (ONM) relacionada com o tratamento com BP foi inicialmente descrita em doentes oncológicos sob BP IV (isto é, pamidronato e zoledronato). Só depois foi descrita em doentes com OP tratados com aminoBP orais, cuja incidência, muito baixa, se calcula ser inferior a 1/10.000 casos. Não se conhece o mecanismo causal e a incidência real da ONM.^{40,41}
- d. Não se conhece com rigor o efeito dos BP nas diferentes fases de reparação das fraturas. Em doentes com OP não tratados parece seguro iniciar o tratamento com BP após uma fratura. Em doentes com 3 ou mais anos de tratamento com BP dever-se-á suspender este tratamento até à consolidação completa da fratura.⁴²
- e. Em 2005 foram descritos, pela primeira vez, uma série de casos de fraturas não vertebrais atípicas em doentes com OP sob tratamento prolongado com alendronato. Depois apareceram mais relatos destas fraturas, que são sobretudo femurais, subtrocantéricas ou diafisárias, transversais ou levemente oblíquas e ocorrem em doentes com 7 ou mais anos de tratamento consecutivo. A haver relação direta e tendo em conta os muitos milhões de doentes/ano tratados, a incidência deste efeito colateral seria baixíssima. Ainda nenhum estudo demonstrou a relação entre estas fraturas e a supressão do turnover ósseo.⁴³⁻⁴⁵

No que respeita a segurança extraóssea é importante referir:

- a. O efeito deletério direto sobre a mucosa do esófago (provocando esofagite) cuja incidência se reduz muito se forem respeitadas as recomendações de administração.
- b. Alguns doentes no início do tratamento com BP, sobretudo nos de administração IV, podem apresentar um quadro agudo e transitório de tipo gripal (isto é, febre, mal-estar, mialgias), que se denomina resposta de fase aguda, que responde ao paracetamol e cura sem sequelas.
- c. O tema do aumento de incidência de fibrilhação auricular (FA) com os BP foi introduzido pelo estudo HORIZON referente ao Zoledronato.³⁰ Com efeito, a maior incidência de FA no grupo sob Zoledronato do que no grupo sob placebo, verificada neste estudo, não foi confirmada em outras publicações no que respeita os BP orais, os resultados são contraditórios.^{46,47} Se existir, o risco de FA com BP é muito baixo e os benefícios do tratamento são obviamente superiores a esse risco.

Os moduladores seletivos dos recetores estrogénicos (SERM) são fármacos esteroides que têm uma atividade competitiva com a ligação dos estrogénios aos seus recetores. Apresentam, conforme os diferentes órgãos, ações agonistas e antagonistas dos estrogénios.⁴⁸

Os SERM são antireabsortivos ósseos através de um mecanismo de ação desconhecido. Quer os osteoblastos (OB) quer os OC têm recetores estrogénicos (RE) alfa (quase sempre ativadores) e beta (inibidores da ação) mas parece que o seu efeito sobre os OC se fica a dever a interação do sistema osteoprotegerina/RANK/RANK ligando.⁴⁹

O Raloxifeno (RLXF) é o único SERM aprovado com indicação na prevenção e tratamento da OP pós-menopáusicas.

A eficácia clínica do RLXF (60 mg/dia, oral) para a redução do risco de fratura vertebral em mulheres com OP pós-menopáusicas foi demonstrada, durante 3 anos, pelo estudo MORE.⁵⁰ O NNT de mulheres para prevenir uma fratura vertebral foi de 28, mas se houvesse uma fratura vertebral prévia este número descia para 16. Não ficou demonstrada capacidade para prevenir as fraturas não vertebrais, incluindo as do fémur proximal. O prolongamento, a 4 anos, deste estudo confirmou a redução do risco de novas fraturas vertebrais, mas também não demonstrou eficácia antifracturária não vertebral.⁵¹

O estudo CORE prolongou até 8 anos o estudo MORE em 52% das 7705 doentes iniciais e demonstrou o efeito do tratamento a longo prazo do RLXF sobre a incidência do cancro invasivo da mama, mas também não conseguiu evidenciar efeito na redução do risco de novas fraturas não vertebrais.⁵²

O RLXF oferece uma redução sobre o LDL-colesterol sem alterar o HDL-colesterol ou os triglicéridos mas não reduz o risco de eventos cardiovasculares, nomeadamente coronários.^{48,53,54}

Ao contrário do tamoxifeno, o RLXF não só não se associa ao cancro do endométrio, como pode até exercer um efeito preventivo sobre o seu aparecimento.⁵⁵

O efeito adverso mais sério do RLXF relaciona-se com os eventos tromboticos venosos (p.ex. trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombose da veia central da retina) que ocorreram em 11% dos doentes do estudo MORE.⁵⁰ Os afrontamentos, câibras das pernas e edema das pernas são outros efeitos nocivos associados ao tratamento com RLXF.^{50,54}

A calcitonina (CT) foi um dos primeiros fármacos antireabsortivos utilizados no tratamento da OP pós-menopáusicas. Trata-se de um fármaco seguro e eficaz para aumentar, embora pouco, a massa óssea e reduzir o risco de fraturas vertebrais.

A calcitonina é uma hormona que nos mamíferos é produzida pelas células C ou parafoliculares da tiroide. Não existe evidência que a sua carência ou o seu excesso provoquem doença óssea.⁵⁶

Utilizaram-se já várias formas sintéticas e recombinantes da calcitonina humana, de porco, de enguia e de salmão. Esta última (CTS), 40 vezes mais potente que a humana, é a única hoje disponível no nosso país.

A CTS é um inibidor da reabsorção óssea com mecanismo de ação parcialmente desconhecido. Além de diminuir o número de OC, a CTS inibe a sua atividade reabsortiva, pelo menos em parte, através da redução das microvilosidades da membrana do OC. Apesar dos OB terem recetores para a CT, não se observou efeito nestas células.

Os estudos PROOF e QUEST comprovaram a já anteriormente conhecida redução dos biomarcadores ósseos de reabsorção, quer no início, quer na continuação do tratamento com CTS.^{57,58}

A CTS pode ser administrada pelas vias parentérica (subcutânea ou intramuscular) e nasal. As doses diárias recomendadas para a CTS são de 200 UI para a via intranasal e 50 a 100 UI para a parentérica.

O efeito da CTS sobre a DMO – até 3% de aumento na coluna lombar e menos no fémur proximal – é inferior ao de outros antireabsortivos – BP e RE – mas idêntico à dos estrogénios e do RLXF.⁵⁹

O estudo PROOF demonstrou que a CTS reduzia o risco absoluto de novas fraturas vertebrais em 8,2% e o seu risco relativo em 33% durante 5 anos. O efeito foi superior nas mulheres com mais de 70 anos e na coluna lombar.⁵⁷

O estudo PROOF não tinha dimensão para demonstrar o efeito da CTS na prevenção das fraturas não vertebrais, nomeadamente do fémur proximal. Um estudo retrospectivo evidenciou o efeito da CTS na prevenção das fraturas proximais do fémur.⁶⁰

Esta dissociação entre o aumento, discreto, da DMO e a redução significativa do risco de fraturas vertebrais originou a hipótese de a CTS interferir com outros parâmetros da qualidade do osso, diferentes da DMO. O estudo QUEST demonstrou o efeito da CTS na conservação da microestrutura óssea por comparação com o placebo.⁵⁸ Outro estudo em modelos animais verificou o efeito positivo da CT no stress biomecânico e na microestrutura óssea.⁶¹ Esta suposição é hoje uma teoria com muitos defensores.

Um outro efeito reconhecido da CTS é a sua ação sobre a dor óssea. Este efeito analgésico poderá ser exercido através do SNC, dada a existência de recetores para a CT a este nível, sobretudo no hipotálamo. A sua atividade analgésica óssea está demonstrada contra placebo na fase aguda das fraturas vertebrais, nas metástases ósseas, na algoneurodistrofia e na artroplastia da anca após fratura osteoporótica.⁶²⁻⁶⁶

A CTS é um fármaco muito seguro destacando-se entre os efeitos secundários para a forma parentérica, a hipersensibilidade cutânea, náuseas e mal-estar e, alguns efeitos nasais (p.ex. rinite, prurido, epistaxis).

O ranelato de estrôncio (RE), composto por um esqueleto de ácido ranélico associado a dois átomos de estrôncio, foi aprovado, em 2004, pela EMEA para o tratamento da OP pós-menopáusia. A dose oral recomendada é de 2g em toma diária afastada das refeições ou qualquer ingestão alimentar.⁶⁷

Num modelo de ratas o RE demonstrou efeitos positivos em vários índices de qualidade óssea. O aumento de resistência do osso é proporcional ao aumento de massa óssea e à qualidade do osso (p.ex. volume, número e espessura trabeculares).⁶⁸

O RE é o primeiro fármaco com dupla ação - antireabsortiva e osteoformadora - sobre a remodelação óssea.⁶⁹

No estudo SOTI foi investigada a incidência de novas fraturas vertebrais e o TROPOS avaliou a incidência de fraturas não vertebrais.^{70,71}

Verificou-se redução de novas fraturas vertebrais de 49% das doentes ao fim do primeiro ano de tratamento e de 41% após 3 anos de terapêutica.⁷⁰

Registou-se, em análise post hoc, uma redução do risco de fratura do fémur proximal de 36% em mulheres com mais de 80 anos de idade, fratura prévia em 60% dos casos e DMO do fémur proximal muito baixa.⁷¹

Um outro ensaio clínico aleatório contra placebo, com a duração de 5 anos, em mulheres com OP pós-menopáusica mostrou uma redução de 15% no risco das fraturas não vertebrais e de 24% no risco das fraturas vertebrais. Em análise post hoc, num subgrupo de mulheres com 74 ou mais anos de idade, verificou-se uma redução do risco das fraturas do fémur proximal de 43%.⁷²

O RE é um fármaco eficaz para a prevenção de fraturas em mulheres com osteoporose pós-menopáusica. Até esta data não se publicaram ensaios clínicos comparativos *head-to-head* de RE com outros fármacos indicados para tratar a OP, pelo que com rigor é difícil recomendar este ou outro fármaco para iniciar o tratamento.

O RE não parece originar reações adversas graves. Os efeitos nocivos incluem diarreia nos primeiros 3 meses de utilização, cefaleias, alterações da consciência, alterações da memória, náuseas e alterações dos níveis séricos de cálcio e/ou do fósforo. As alterações cutâneas, quando ocorrem, devem motivar a paragem terapêutica considerando a associação descrita entre o tratamento com RE e a síndrome de DRESS, que pode ocasionar a morte.^{73,74} Outros efeitos indesejáveis mais raros incluem elevação transitória da CK, convulsões, trombose venosa/embolia pulmonar.

Na monitorização densitométrica da resposta ao tratamento com RE deve ter-se em conta a sobreavaliação de massa óssea medida por DEXA devido à maior atenuação dos Rx provocada pelo Sr do que pelo Ca. Pode utilizar-se um algoritmo simples para ajuste dos valores de DMO, segundo o qual a sobreavaliação deve ser responsabilizada por 50% do valor do aumento de DMO.⁷⁵ O conhecimento destes dados é muito importante dado que 75% do efeito antifraturário do RE é dependente do aumento da DMO e a ligeira redução dos biomarcadores de renovação e discreto aumento dos de formação torna-os inadequados e inúteis para a avaliação individual dos doentes.⁷⁶

A paratormona (PTH) é o único fármaco anabólico aprovado para o tratamento da OP pós-menopáusica. Existem duas formas de PTH terapêutica comercializadas, sintetizadas através de tecnologia de DNA recombinante a partir de uma estirpe de *E. coli* modificada. A Teriparatide ou PTH 1-34 (porção amino terminal de PTH, isto é os seus primeiros 34 aminoácidos) e a PTH 1-84 (polipéptido com cadeia úrica de 84 aminoácidos com sequência idêntica à da PTH humana natural).

Não se conhece o mecanismo de ação através do qual a PTH administrada intermitentemente aumenta o número de OB e, assim estimula a formação de novo osso.^{77,78}

A dose recomendada de Teriparatide é de 20 µg/dia em injeção SC ou IM durante um período máximo de 18 meses de administração.

O Frature Prevention Trial (FPT) avaliou o efeito da Teriparatide sobre a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres com OP pós-menopáusica⁷⁹ e evidenciou um

pronunciado aumento da DMO na coluna lombar e fémur proximal, bem como uma redução do risco de fraturas vertebrais (65%) e não vertebrais (53%). O efeito terapêutico manteve-se até 39 meses após a paragem terapêutica.⁸⁰ Os efeitos adversos observados para a dose de utilização terapêutica foram raros e ligeiros (p.ex. náuseas, cefaleias, vertigens e câibras dos membros inferiores, bem como hipercalcemia, hipercalcúria e hiperuricémia transitórias).

O limite temporal (isto é, 18 meses) imposto à terapêutica com Teriparatide deve-se ao desenvolvimento de osteosarcoma em ratas sob Teriparatide com doses superiores às usadas no tratamento humano e durante 80% da esperança de vida destes animais.^{81,82}

Sob o ponto de vista histomorfológico o osso resultante do tratamento com Teriparatide apresenta uma melhoria da conectividade trabecular e da microarquitECTURA óssea cortical.^{83,84}

Este fármaco também reduz a incidência e a gravidade da dor lombar pós-fratura que se mantém muito depois da paragem do tratamento.^{85,86}

Os estudos realizados com Teriparatide em tratamento combinado com outros fármacos podem assim resumir-se:

- A associação de Teriparatide com o tratamento estrogénico origina um aumento da DMO da coluna lombar e fémur proximal e pode reduzir o risco de fraturas vertebrais^{87,88}
- A associação da CTS e do RLXF com a Teriparatide não parece ter um maior efeito sobre o aumento da DMO que a Teriparatide isoladamente⁸⁹⁻⁹¹
- Um tratamento prévio prolongado com alendronato reduz a percentagem de aumento da DMO motivado pela Teriparatide. Assim, a combinação destes dois fármacos não parece trazer benefícios a não ser no caso da Teriparatide ser administrada ciclicamente.^{92,93} Já a combinação de ácido zoledrónico 5 mg IV (administração única) com 20 µg SC diários de Teriparatide na terapêutica da OP pós-menopáusia evidenciou um aumento da DMO, quer na coluna lombar, quer no fémur proximal, maior nas doentes que fizeram a combinação terapêutica do que nas que fizeram cada um dos dois fármacos isoladamente.⁹⁴
- Depois de terminado o tratamento com a Teriparatide está recomendado o tratamento com alendronato, sem o qual se verifica uma redução da DMO⁹⁵⁻⁹⁶

A dose recomendada de PTH 1-84 é de 100 µg SC ou IM por dia durante o máximo de 24 meses consecutivos.

O estudo TOP descreve um aumento significativo da DMO lombar e femural e uma redução de 58% do risco relativo de aparecimento de novas fraturas vertebrais ou agravamento das já existentes, sem comprovação de efeito nas fraturas não vertebrais.⁹⁷

A PTH 1-84 também tem um efeito benéfico sobre a microarquitECTURA óssea de macacas ooforectomizadas.⁹⁸

Os efeitos secundários frequentes incluem náuseas, hipercalcémia e hiperuricémia ligeiras e transitórias.⁹⁷

Como no caso da Teriparatide, a administração prévia ou concomitante do alendronato em relação à PTH 1-84 não motiva um aumento da DMO lombar ou femural maior do que o que se obtém com a administração isolada de PTH 1-84.⁹⁹⁻¹⁰¹

Assim, não está recomendado o uso de PTH 1-84 em associação com bifosfonatos, mas após a paragem terapêutica da PTH 1-84 a administração de alendronato (tratamento sequencial) é útil para a manutenção ou aumento suplementar da DMO.^{100,102}

O Denosumab é um anticorpo monoclonal humanizado com grande afinidade e especificidade para o RANK ligando (RANKL) aprovado pela EMA para o tratamento da OP pós-menopáusia. Constitui, por isso, um conceito e um tratamento completamente inovadores de abordagem biológica na terapêutica antifraturária.¹⁰³⁻¹⁰⁶

Ao evitar a interação do RANKL com o RANK da superfície dos OC induz uma disrupção da sinalização celular da reabsorção óssea mediada pelos OC. O Denosumab inibe assim vários aspetos da diferenciação e função osteoclástica (fusão, ligação ao osso, ativação e sobrevivência) através do bloqueio das vias de sinalização intracelulares dependentes da interação RANKL/RANK.^{104,105,107,108}

O estudo FREEDOM demonstrou que, comparado com placebo, o Denosumab 60 mg de 6 em 6 meses, durante 3 anos, reduz em 68% o risco de novas fraturas vertebrais, 40% de fraturas do fémur proximal e 20% de fraturas não vertebrais. A incidência de efeitos adversos em geral e de efeitos adversos graves, nomeadamente as infeções, foi semelhante em ambos os grupos placebo e denosumab.¹⁰⁹

No estudo DECIDE foram comparados, em mulheres pós-menopáusicas sem tratamento prévio, os efeitos do Denosumab, por comparação com os do alendronato 70 mg, oral, semanal, quer na DMO, quer nos biomarcadores ósseos. Verificou-se que o Denosumab originou uma redução significativamente mais acentuada da reabsorção óssea e um aumento significativamente superior da DMO em todos os locais avaliados (isto é, colo e trocanter femurais, coluna lombar e terço distal do rádio).¹¹⁰

Com o STAND estudou-se a mudança de tratamento para Denosumab em mulheres pós-menopáusicas tratadas com alendronato, há pelo menos 6 meses, e o seu efeito na DMO do fémur proximal. Ao fim de 12 meses após a mudança de tratamento controlado com o próprio alendronato 70 mg/oral/semanal o aumento da DMO no fémur proximal, coluna lombar e terço distal do rádio foi significativamente superior no grupo Denosumab. Pode, assim, concluir-se que o tratamento com alendronato 70 mg, oral, semanal pode ser mudado para Denosumab 60 mg/SC/6-6 meses com segurança e com vantagem no aumento de massa óssea.¹¹¹

Nos estudos DECIDE e STAND também não se verificaram mais ou mais graves efeitos adversos do que com o alendronato.^{110,111}

O Denosumab, em comparação com o alendronato e o placebo, evidenciou uma preservação da microarquitECTURA cortical e trabecular do rádio e tibia.¹¹²

O Denosumab parece assim constituir quer uma boa opção no tratamento de primeira linha da OP pós-menopáusia quer uma alternativa muito interessante no caso de falência e/ou intolerância do seu tratamento com BP.

CÁLCIO E VITAMINA D

A utilização de suplementos de cálcio e vitamina D nos indivíduos idosos foi objeto de uma orientação técnica da DGS.¹¹³ A utilização destes suplementos na terapêutica da OP pós-menopausica merece no entanto algumas considerações:

a) Cálcio

Não existe evidência científica que a administração isolada de cálcio em doentes com osteoporose tenha eficácia antifraturária demonstrada.

Por outro lado, todos os fármacos antiosteoporóticos estudados demonstraram a sua eficácia em combinação com Cálcio e vitamina D.

Estima-se que a necessidade diária da população adulta em cálcio elementar, seja de 1000 mg/dia até aos 50 anos e de 1300 mg/dia depois dos 50 anos; pensa-se também que a maioria da população adulta portuguesa não atinja essa ingestão mínima recomendável. Estes objetivos deverão ser atingidos, quer na população em geral, quer na população osteoporótica, nomeadamente no decurso de um tratamento antiosteoporótico.

A toma isolada de suplementos em cálcio (isto é, sem a toma concomitante de vitamina D) em indivíduos com ingestão de cálcio da dieta superior a 800 mg/dia demonstrou um aumento moderado de risco de EAM (em cerca de 28%), sem no entanto, se refletir no aumento de mortalidade. Tal não foi demonstrado quando a dieta do doente era deficitária em cálcio ou na associação com a vitamina D.^{114,115}

Não é necessário utilizar doses diárias de cálcio (repartidas entre a alimentação e suplementos) superiores a 1500 mg/dia.

b) Vitamina D:

A suplementação de cálcio e vitamina D poderá ter eficácia antifraturária em doentes idosos institucionalizados.

Níveis adequados de vitamina D estão relacionados com melhor saúde óssea, melhor saúde global e aumento da sobrevida.

Doses até 5000 UI/dia de vitamina D provaram ausência de toxicidade.

ESTRATÉGIAS GLOBAIS DE PREVENÇÃO

As estratégias globais de prevenção primária da OP recomendam a prática regular de exercício físico, uma alimentação equilibrada com aporte de cálcio e vitamina D de acordo com as doses diárias recomendadas, a evicção do tabagismo e do consumo exagerado de bebidas alcoólicas.^{5,7,21-23} Existe alguma evidência de que estas medidas possam contribuir para a obtenção de um bom pico de massa óssea.

No caso das mulheres pós-menopausicas estas recomendações devem ser mantidas, porque podem contribuir para uma estabilização da perda de DMO embora não exista evidência de que contribuam para a diminuição do risco de fratura. (Quadro VI). Nas mulheres com risco aumentado de queda devem ser instituídas medidas de prevenção adequadas. Nas mulheres idosas institucionalizadas, com risco elevado de fratura do fémur proximal pode ser considerada a utilização de protetores da anca.

Quadro VI - Estratégias globais de prevenção (adaptado da referência 21)

	Efeito na DMO	Efeito nas fraturas	
		Vertebrais	Fémur proximal
Exercício	A	B	B
Suplementos de cálcio (com ou sem vitamina D)	A	B	B
Cálcio na dieta	B	B	B
Evicção tabagismo	B	B	B
Redução consumo álcool	C	C	B
Programas de prevenção quedas		C	C
Protetores das ancas			B

TRATAMENTO DA DOR

A dor em osteoporose, em regra é sinal de fratura.

As fraturas osteoporóticas não vertebrais são tipicamente de baixo impacto, isto é resultam de um trauma equivalente ou inferior à queda da posição de pé. São clinicamente bastante exuberantes e o seu tratamento é sempre ortopédico. O diagnóstico é sobretudo clínico e radiológico.

Pelo contrário, a fratura vertebral decorre por vezes de uma forma mais indolente, nem sempre motiva da parte do médico a solicitação de exame radiológico e quando este é feito nas primeiras horas pós-fratura a deformação vertebral pode ser inaparente. As refracturas a nível vertebral levam a hipercifose dorsal, alterações da biomecânica vertebral e a um estado de dor crónica.

A ocorrência de dorso-lombalgia aguda, após movimento de rotação do tronco, elevação de pesos do chão ou manobra de Valsalva, deve evocar, em doentes com OP conhecida ou em doentes em risco, a presença de fratura vertebral, levando à investigação desta situação e à solicitação de exames radiológicos adequados.

A fase pós-fracturária vertebral imediata é caracteristicamente, muito dolorosa, com a presença de dor de ritmo mecânico, de grande intensidade, perturbando a qualidade de vida do paciente. Este quadro pode prolongar-se até 4-6 semanas.

Nesta fase, deve ser combatida eficazmente a dor, recorrendo a analgésicos simples: paracetamol, podendo ser em associação com outros analgésicos nomeadamente, codeína ou tramadol. Esta terapêutica poderá ser coadjuvada com miorrelaxantes. A administração deverá ser dada a intervalos regulares, tendo em conta a semivida dos fármacos e não *“on demand.”*

O uso de AINEs nesta patologia não melhora a eficácia terapêutica.

A prescrição de opióides fortes, como fentanilo e buprenorfina, por via transdérmica poderá ser equacionada na ausência de resposta a medidas mais simples. Devem ser titulados os seus níveis terapêuticos, prevenidos os efeitos adversos mais comuns, como náuseas e obstipação, com antieméticos e laxantes. O tempo de exposição a estes fármacos deverá ser o mais curto possível, para minimizar efeitos secundários e risco de dependência. Devem ser prescritos por médicos experientes na utilização de opióides.

O repouso é também limitado à fase aguda e a atividade física deverá ser lentamente retomada à medida da tolerância e capacidade dos doentes. A aplicação local de calor poderá fornecer alívio.

A calcitonina, a teriparatida, os bifosfonatos endovenosos, têm uma eficácia analgésica independente da sua ação sobre o metabolismo ósseo. Em particular, a calcitonina de salmão em spray nasal, nas doses de 200-400 UI/dia, é eficaz na dor pós-fratura vertebral, quer em repouso, quer em mobilização entre a 1ª e 4ª semana.²²

A dor crónica, em osteoporose é prevenida com medicação apropriada antiosteoporótica; os antirreabsortivos, o ranelato de estrôncio e a teriparatida, têm dados de melhoria de raquialgia ao longo do tratamento.

A correção da hipercifose poderá passar pelo uso de ortóteses.

BILHETES DE IDENTIDADE

Designação	Percentagem de mulheres com idade superior a 65 anos sob terapêutica específica para a osteoporose		
Tipo de indicador	QUALIDADE TÉCNICA/ EFECTIVIDADE	Entidade gestora	ACES
Tipo de falha		Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a percentagem de doentes sob terapêutica específica para a osteoporose		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES/ ARS	Fórmula	$A/B \times 100$
		Output	Percentagem de doentes
Prazo entrega reporting		Valor de referência	
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador - Ter registo de prescrição de terapêutica específica para a osteoporose (grupo farmacoterapêutico 9.6.), no período em análise <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter uma inscrição no ACES, no período em análise - Ser mulher - Ter idade > 65 anos 		
Observações			
Factor crítico			
Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de mulheres com idade superior a 65 anos sob terapêutica específica para a osteoporose	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
B - Denominador	N.º de mulheres inscritas com idade superior a 65 anos	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Percentagem de mulheres com idade entre os 40 e os 65 anos sob terapêutica específica para a osteoporose		
Tipo de indicador	QUALIDADE TÉCNICA / EFECTIVIDADE	Entidade gestora	ACES
Tipo de falha		Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a percentagem de doentes sob terapêutica específica para a osteoporose		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES/ ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de doentes
Prazo entrega reporting		Valor de referência	
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	
CrITÉrios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador - Ter registo de prescrição de terapêutica específica para a osteoporose (grupo farmacoterapêutico 9.6.), no período em análise <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter uma inscrição no ACES, no período em análise - Ser mulher - Ter idade entre [40, 65] anos 		
Observações			
Factor crítico			
Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de mulheres com idade entre os 40 e os 65 anos sob terapêutica específica para a osteoporose	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
B - Denominador	N.º de mulheres inscritas com idade entre os 40 e os 65 anos	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Percentagem de mulheres com idade superior a 40 anos e portadoras de osteoporose, sob terapêutica específica para a osteoporose		
Tipo de indicador	QUALIDADE TÉCNICA / EFETIVIDADE	Entidade gestora	ACES
Tipo de falha		Período aplicável	Ano
Objetivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a percentagem de doentes sob terapêutica específica para a osteoporose		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES/ ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de doentes
Prazo entrega reporting		Valor de referência	
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	
Critérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador - Ter diagnóstico de osteoporose (ICPC - L95) - Ter registo de prescrição de terapêutica específica para a osteoporose (grupo farmacoterapêutico 9.6.), no período em análise <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter uma inscrição no ACES, no período em análise - Ser mulher - Ter idade > 40 anos 		
Observações			
Fator crítico	A qualidade do indicador depende do registo do diagnóstico no sistema de informação		

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de mulheres com diagnóstico de osteoporose e idade superior a 40 anos sob terapêutica específica para a osteoporose	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
B - Denominador	N.º de mulheres inscritas com idade superior a 40 anos	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Percentagem de mulheres com prescrição de osteodensitometria sob terapêutica específica para a osteoporose		
Tipo de indicador	QUALIDADE TÉCNICA/ EFECTIVIDADE	Entidade gestora	ACES
Tipo de falha		Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a percentagem de doentes com prescrição de osteodensitometria sob terapêutica específica para a osteoporose		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES/ ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de doentes
Prazo entrega reporting		Valor de referência	
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	
Critérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador - Ter registo de prescrição de terapêutica específica para a osteoporose (grupo farmacoterapêutico 9.6.), no período em análise <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter uma inscrição no ACES, no período em análise - Ser mulher - Ter registo de prescrição de osteodensitometria (códigos tabela convenções 1500.2, 1501.0, 1502.9 e 1503.7) 		
Observações			
Factor crítico	A qualidade do indicador depende do registo do diagnóstico no sistema de informação		
Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de mulheres com prescrição de osteodensitometria sob terapêutica específica para a osteoporose	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
B - Denominador	N.º de mulheres com prescrição de osteodensitometria	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

Designação	Valor médio da prescrição de terapêutica específica para a osteoporose por doente com diagnóstico de osteoporose		
Tipo de indicador	EFICIÊNCIA	Entidade Gestora	ACES
Tipo de falha		Período aplicável	Ano
Objetivo	Monitorizar o valor prescrito e aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime o valor de prescrição de medicamentos para a osteoporose		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	€/ doente com diagnóstico de osteoporose
Responsável pela monitorização	ACES/ ARS	Fórmula	A / B
		Output	Valor da prescrição por doente
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de Referência	a definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	a definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Critérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador - Valor das prescrições (PVP) de terapêutica específica para a osteoporose (grupo farmacoterapêutico 9.6.), no período em análise <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES no período em análise - Ter diagnóstico de osteoporose (L95) 		
Observações			
Fator crítico			

Variáveis	Definição	Fonte Informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	Valor das prescrições de terapêutica específica para a osteoporose (PVP)	SI USF/UCSP	€
B - Denominador	Número de inscritos com diagnóstico de osteoporose	SI USF/UCSP	Nº de inscritos