

# Osteoporose

## *Osteoporosis*

Renata Carneiro de Menezes<sup>(1)</sup>, Luciana Chaves<sup>(2)</sup>, Daniela Cardoso Farias<sup>(2)</sup>

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela redução da densidade mineral óssea (DMO), deterioração da microarquitetura óssea e aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas. O objetivo do seu tratamento é melhorar a força e a qualidade óssea, reduzindo o risco de fraturas. Estudos clínicos têm demonstrado que é possível obter este resultado reduzindo a reabsorção (bisfosfonatos, moduladores seletivos do receptor de estrógenos – SERMs), aumentando a formação óssea (paratormônio) ou ambos (anelato de estrôncio). Recentemente, novo bisfosfonato foi introduzido na terapêutica da osteoporose, o zoledronato, até então aprovado para o tratamento das hipercalcemias malignas e da doença de Paget.

A investigação em busca de chaves para o controle da reabsorção e da formação óssea é contínua e sabe-se cada vez mais sobre a atividade celular óssea e os determinantes da remodelação óssea. De particular interesse são os efeitos das células dendríticas e dos linfócitos T e de suas citocinas na atividade celular óssea. A terapia biológica contra a mediação da osteoclastogênese por meio da inibição do RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappaB ligand*) apresenta bons resultados preliminares no aumento de massa óssea, porém eficácia na prevenção de fraturas ainda está por se confirmar.

Esta sessão apresenta alguns artigos recentes com dados atualizados na terapia da osteoporose, a eficácia antifratura das diferentes modalidades terapêuticas e o que está por vir.

---

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. *Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women* (Efeitos do denosumabe na densidade mineral óssea e *turnover* ósseo em mulheres pós-menopausadas). *J Clin Endocrinol Metab* 93(6):2149-57, 2008. Michigan Bone and Mineral Clinic, Estados Unidos.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal inteiramente humano, em investigação, contra o ligante do receptor ativador de fator nuclear kappaB (RANKL), citocina pertencente à família do TNF. Inibindo a ação do RANKL, este anticorpo reduz a diferenciação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos. No presente estudo, os autores avaliaram a habilidade do denosumabe em aumentar a DMO e reduzir os marcadores do *turnover* ósseo (MTOs) na pós-menopausa precoce e tardia com baixa DMO. Trata-se de um estudo de duração de dois anos, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, conduzido na América do Norte. Foram incluídas 332 mulheres pós-menopausadas com T-escores DMO de coluna lombar entre -1,0 e -2,5. As pacientes foram randomizadas

para receber denosumabe 60 mg, a cada 6 meses, ou placebo. A randomização foi estratificada por tempo desde o início da menopausa ( $\leq 5$  anos ou  $> 5$  anos). O desfecho primário foi o percentual de alteração na DMO de coluna lombar após 24 meses. Os desfechos secundários foram a alteração percentual na DMO volumétrica do rádio distal por tomografia computadorizada (TC) quantitativa, a alteração percentual da DMO em fêmur total, terço distal do rádio e corpo inteiro, a análise estrutural do quadril, a alteração percentual na DMO e a segurança. Os pacientes que receberam denosumabe apresentaram aumento significativo da DMO na coluna lombar quando comparados aos pacientes que receberam placebo (6,5% *versus* -0,6%;  $p < 0,0001$ ).

---

1. Reumatologista do Hospital Oscar Coutinho – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

2. Reumatologista da Clínica Luiz Borges – Real Hospital Português.

Endereço para correspondência: Renata Carneiro de Menezes, Rua Frei Matias Tevez, 280, sala 510, Ilha do Leite, Recife, PE, e-mail: menezesrc@bol.com.br

Também houve aumento significativo na DMO no fêmur total, rádio distal e corpo inteiro ( $p < 0,0001$ ); aumento da DMO volumétrica no rádio distal ( $p < 0,01$ ); melhora dos parâmetros de análise estrutural do quadril; e redução significativa do C-telopeptídeo sérico, fosfatase ácida-5b tar-

tarato resistente e pró-colágeno tipo I N-terminal intacto. A incidência média de eventos adversos foi similar entre os dois grupos do estudo. Os autores concluem que o denosumabe SC, a cada 6 meses, aumenta a DMO e reduz MTOs em mulheres menopausadas em fases precoce e tardia.

---

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. AMG 162 Bone Loss Study Group. *Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density* (Denosumabe em mulheres pós-menopáusicas com baixa densidade mineral óssea). *N Engl J Med* 354(8):821-31, 2006. Providence Portland Medical Center, Portland, OR, Estados Unidos.

O ligante do ativador do receptor do fator nuclear kappaB (RANKL) é essencial para a diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos. O anticorpo monoclonal totalmente humano denosumabe (inicialmente AMG 162) se liga ao RANKL com alta afinidade e especificidade e inibe a ação do RANKL. Este estudo avaliou a eficácia e a segurança do denosumabe subcutâneo, durante 12 meses, em 412 mulheres pós-menopausadas com baixa DMO (T-escore de -1,8 a -4,0 em coluna lombar ou -1,8 a -3,5 em fêmur proximal). As pacientes foram randomizadas para receber denosumabe a cada 3 meses (na dose de 6, 14 ou 30 mg) ou a cada 6 meses (14, 60, 100 ou 210 mg), alendronato oral semanal 70 mg ou placebo. O desfecho primário foi a porcentagem de alteração na DMO de coluna lombar em 12 meses. Alterações no *turnover* ósseo foram avaliadas pela dosagem de telopeptídeos do colágeno

tipo I séricos e urinários e fosfatase alcalina osso-específica. O tratamento com o denosumabe resultou elevação na DMO na coluna lombar de 3% a 6,7% (*versus* elevação de 4,6% com alendronato e perda de 0,8% com o placebo), no fêmur proximal total de 1,9% a 3,6% (2,1% com alendronato e -0,6% com placebo) e no terço distal do rádio de 0,4% a 1,3% (-0,5% com alendronato e -2,0% com placebo). Reduções próximas ao máximo nos níveis médios do C-telopeptídeo foram evidentes três dias após a administração do denosumabe. A duração da supressão do *turnover* ósseo pareceu ser dose-dependente. Os autores concluem que em mulheres pós-menopáusicas com baixa massa óssea, o denosumabe elevou a DMO e reduziu a reabsorção óssea. Estes dados preliminares sugerem que este primeiro tratamento biológico pode ser terapia efetiva para a osteoporose.

---

Glass DA 2nd, Karsenty G. *In vivo analysis of Wnt signaling in bone* (Análise *in vivo* da sinalização do Wnt no osso). *Endocrinology* 148(6):2630-4, 2007. Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos.

Esta revisão sumariza os avanços no estabelecimento da via canônica de sinalização Wnt como importante regulador da condrogênese, osteoblastogênese e osteoclastogênese. Wnts são uma ampla família de proteínas que participam de uma gama de processos biológicos celulares, como embriogênese, organogênese e formação tumoral. Estas proteínas se ligam a complexos de receptor de membrana compreendidos de um receptor *frizzled* (Fz) acoplado à proteína G e outros co-receptores, formando grupos moleculares que iniciam três diferentes cascatas sinalizadoras intracelulares, levando à geração de fatores de transcrição que regulam vários eventos celulares, resultando em diferenciação celular seletiva, redução ou inibição dos mecanismos apoptóticos ou alterações no comportamento biológico de várias linhagens celulares. Durante a última década, a sinalização Wnt canônica demonstrou exercer papel significativo no controle da osteoblastogênese e na formação óssea. Em diversos casos clínicos, mutações

foram encontradas nos complexos do receptor Wnt associados a alterações na DMO e fraturas. Visto que a remodelação óssea requer os osteoblastos e os osteoclastos trabalhando orquestradamente para a manutenção da massa óssea, o desequilíbrio das vias de sinalização que alteram a diferenciação ou função do osteoblasto ou osteoclasto levam à osteopenia ou à massa óssea elevada. A descoberta de que mutações ativadoras e inativadoras na LRP5 (*LDL receptor-related protein 5*), um co-receptor do gene Wnt, leva, em humanos, à massa óssea elevada e baixa, respectivamente, gerou grande interesse no possível papel da via de sinalização Wnt na regulação da remodelação óssea. Mais além, osteócitos secretam proteínas, como a esclerotina, que bloqueiam a ativação do complexo de membrana pelo Wnt, resultando em inibição da formação óssea. É de se esperar que novos estudos nesta área possam levar à identificação de alvos de intervenção farmacológica úteis no manejo da osteoporose.

Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. *Zoledronic acid in clinical fractures and mortality after hip fracture* (Ácido zoledrônico em fraturas clínicas e mortalidade após fratura de quadril). *N Engl J Med* 357(18):1799-809, 2007.

O ácido zoledrônico é um potente bisfosfonato de administração endovenosa anual. Esta droga tem sido associada à significativa redução no risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, em especial de quadril, em mulheres com osteoporose pós-menopausa. Neste estudo, os autores enfatizam a necessidade de novas estratégias que reduzam a mortalidade após uma fratura de quadril. Trata-se de estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado, envolvendo 2.127 pacientes de ambos os sexos com osteoporose e fratura de quadril recente. Do total de pacientes, 1.065 receberam ácido zoledrônico e 1.062 receberam placebo, ambos por via intravenosa. Neste estudo, 71,3% dos pacientes completaram o protocolo. As infusões foram realizadas 90 dias após a correção cirúrgica da fratura e depois a cada 12 meses. Todos os pacientes receberam suplementos de cálcio (1.000-1.500 mg/dia) e vitamina D (800-1.200 UI/dia). Os pacientes foram acompanhados por cinco anos (média de 1,9 anos) e o desfecho primário foi nova fratura. O total de 424 novas fraturas ocorreu em 231 pacientes durante o estudo. A taxa de nova fratura foi de 8,6% no grupo do zoledronato e de 13,9% no grupo placebo, demonstrando redução de risco de 35% ( $p = 0,001$ ). As taxas respectivas de nova fratura

vertebral foram 1,7% e 3,8% ( $p = 0,02$ ), e as de nova fratura não-vertebral foram 7,6% e 10,7% ( $p = 0,03$ ). Em relação à DMO total do quadril, no grupo do ácido zoledrônico houve aumento de 2,6% em 12 meses, 4,7% em 24 meses e 5,5% em 36 meses, enquanto no grupo placebo houve diminuição da DMO de 1%, 0,7% e 0,9%, respectivamente. Em relação ao colo do fêmur, este aumento foi de 0,8% em 12 meses, 2,2% em 24 meses e 3,6% em 36 meses no grupo do ácido zoledrônico e diminuição de 1,7%, 2,1% e 0,7%, respectivamente, no grupo placebo. Na análise de segurança, 101 dos 1.054 pacientes no grupo de zoledronato (9,6%) e 141 dos 1.057 no grupo placebo (13,3%) morreram, redução de 28% na mortalidade por qualquer causa no primeiro grupo ( $p = 0,01$ ). Os eventos adversos mais frequentes no grupo que recebeu o ácido zoledrônico foram pirexia, mialgia e dores óssea e musculoesquelética. As taxas de eventos adversos renais e cardiovasculares, incluindo fibrilação atrial e acidente vascular cerebral (AVC) foram semelhantes nos dois grupos. Os autores concluem que os achados indicam que o tratamento com ácido zoledrônico pós-fratura de quadril reduz o risco de novas fraturas clínicas e melhora da sobrevida dos pacientes.

Reginster JY, Felsenberg D, Boonen 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* (Efeitos do tratamento a longo prazo com ranelato de estrôncio no risco de fratura vertebral e não-vertebral em mulheres com osteoporose pós-menopáusia: resultados de um estudo de cinco anos, randomizado, placebo-controlado). *Arthritis Rheum* 58(6):1687-95, 2008. Universidade de Liège, Bélgica.

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do ranelato de estrôncio na incidência de fraturas não-vertebrais e vertebrais em mulheres com osteoporose pós-menopáusia. Trata-se de agente terapêutico com ação anabólica e anti-reabsortiva óssea simultaneamente. Neste estudo, 5.091 pacientes foram randomizadas para receber ranelato de estrôncio 2 mg/dia ou placebo, por cinco anos. O principal critério de eficácia foi a incidência de fraturas não-vertebrais. A incidência de fraturas de quadril foi avaliada, por análise *post hoc*, no subgrupo de 1.128 pacientes com alto risco de fraturas (idade  $\geq$  ou = 74 anos com DMO de coluna lombar e colo de fêmur com T-escores  $<$  ou =  $-2,4$  DP). Do total de pacientes, 2.714

(53%) completaram o estudo até cinco anos. O risco de fratura não-vertebral foi reduzido em 15% no grupo do ranelato de estrôncio quando comparado com o de placebo (RR 0,85 [0,73-0,99]), o de fratura de quadril em 43% (RR 0,57 [0,33-0,97]) e o de fratura vertebral em 24% (RR 0,76 [0,65-0,88]). Os achados indicam que o tratamento da osteoporose pós-menopáusia com ranelato de estrôncio 2 mg/dia por cinco anos reduziu, de modo sustentado, a incidência de fraturas não-vertebrais (quadril, punho, pelve e sacro, costelas e esterno, clavícula e úmero) e fraturas vertebrais em cinco anos, demonstrando que esta medicação é eficaz no tratamento da osteoporose pós-menopáusia a longo prazo.

---

Reginster JY, Barr CE, Blumentals WA, Harris ST. *Similar non-vertebral antifracture efficacy demonstrated with monthly ibandronate versus weekly bisphosphonate therapy: a retrospective cohort study* (Eficácia antifratura não-vertebral semelhante demonstrada com terapia com ibandronato mensal versus bisfosfonato semanal: um estudo de coorte retrospectivo). *Ann Rheum Dis* 67(Suppl II):539, 2008. Universidade de Liège, Bélgica; Roche Laboratories; Universidade da Califórnia, Estados Unidos.

O *eValuation of Ibandronate Efficacy* (VIBE) foi um estudo de coorte extenso e retrospectivo comparando as taxas de fraturas clínicas entre pacientes tratados com ibandronato mensal (7.345) versus bisfosfonatos semanais (56.837) – alendronato e risedronato –, utilizando informações de bases de dados americanas. Os bisfosfonatos têm sido utilizados há muitos anos no tratamento da osteoporose pós-menopáusia e isso tornou disponível extensa base de dados de pacientes. O estudo durou 12 meses e incluiu mulheres com osteoporose ou osteopenia, com idade  $\geq 45$  anos. Foi observado risco semelhante de fraturas não-vertebrais e quadril com

ibandronato mensal e bisfosfonatos semanais (RR 0,88,  $p = 0,26$ ; RR = 1,06,  $p = 0,84$ , respectivamente). Comparando ibandronato mensal com alendronato e risedronato individualmente, foram encontrados resultados semelhantes. Estes achados de incidência de fratura não-vertebral estão de acordo com metanálises prévias e demonstram que o ibandronato mensal tem eficácia comparável a dos outros bisfosfonatos. Esses dados sugerem que, em um cenário de vida real, o risco de fraturas de quadril ou não-vertebrais é semelhante em pacientes que receberam ibandronato 150 mg mensal ou bisfosfonatos semanais.

---

Inoue Y, Shimojo N, Suzuki S, et al. *Efficacy of intravenous alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with autoimmune diseases* (Eficácia do alendronato endovenoso para o tratamento da osteoporose induzida por corticóide em crianças com doenças auto-imunes). *Clin Rheumatol* 27(7):909-12, 2008. Department of Pediatrics, Chiba University, Japão.

O objetivo deste trabalho foi investigar a eficácia do alendronato endovenoso (EV) para o tratamento de osteoporose secundária ao uso de corticóide em crianças com doenças auto-imunes. Cinco crianças foram tratadas com 5 mg de alendronato EV a cada três meses e comparadas a um grupo-controle de seis pacientes que não receberam a medicação. Após um ano e dois anos, os autores avaliaram a alteração no Z-escore da DMO no colo femoral, fosfatase alcalina sérica e a desoxipiridínolína urinária. Após um e dois anos do tratamento, o alendronato EV inibiu significativamente a perda óssea. Durante o período de um ano, houve redução signifi-

cativa do Z-escore do colo femoral no grupo-controle ( $p = 0,03$ ), em contraste com os pacientes no grupo tratado, que não apresentaram alteração significativa durante um ou dois anos do estudo. A eficácia do alendronato EV demonstrou correlação significativa com nível elevado de marcadores do *turnover* ósseo antes do tratamento. Embora o número de pacientes no presente estudo seja pequeno, os achados sugerem que alendronato EV durante a infância pode ser uma das escolhas para o tratamento da osteoporose induzida por corticóide. Intervenções com bisfosfonatos durante períodos de alto *turnover* são recomendadas.