

Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão

Deepak Kumar Khajuria¹, Rema Razdan², D.Roy Mahapatra³

RESUMO

A osteoporose caracteriza-se por reduzida massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, o que aumenta a fragilidade óssea e, portanto, a suscetibilidade a fraturas. A osteoporose é um importante problema de saúde pública, que leva a um maior risco de fraturas espontâneas e traumáticas. Na Índia, as fraturas osteoporóticas afetam ambos os sexos e podem ocorrer em idades mais precoces do que nos países do ocidente. Embora sem números precisos, mas com base nos dados disponíveis e na experiência clínica, estima-se que 36 milhões de indianos possam ser afetados pela osteoporose em 2013. Isso estaria associado a um custo enorme e a um consumo considerável de recursos da saúde. Terapias farmacológicas que reduzem de fato o número de fraturas através da melhora da massa óssea acham-se hoje disponíveis no mercado. Atualmente, a maioria dos medicamentos comercializados reduz a perda óssea através da inibição da reabsorção óssea, mas as terapias novas podem aumentar diretamente a massa óssea, como é o caso do paratormônio. As atuais alternativas de tratamento incluem bisfosfonatos, calcitonina, moduladores seletivos do receptor de estrogênio e inibidores da via RANK, sendo que níveis suficientes de cálcio e vitamina D são necessários. Novíssimos agentes tendo os osteoclastos como alvo, tais como a cathepsina K e a Src quinase, estão sendo desenvolvidos. As terapias centradas nos osteoblastos incluem os agentes que atuam através da via de sinalização Wnt- β catenina, tais como os inibidores de Dkk-1 e antagonistas de esclerostina. Um maior conhecimento se faz necessário para melhorar as intervenções farmacológicas e as escolhas terapêuticas nesse campo.

Palavras-chave: osteoporose, osteoblasto, agentes anti-reabsortivos, pós-menopausa, bisfosfonatos.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(4):365-82] ©Elsevier Editora Ltda

INTRODUÇÃO

A osteoporose é um distúrbio multifatorial e progressivo do esqueleto caracterizado por redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea, aumentando o risco de fratura óssea.¹ A capacidade de o osso resistir a forças mecânicas e fraturas depende não apenas da quantidade de tecido ósseo, mas também da sua qualidade.² A osteoporose é chamada de “doença silenciosa”, pois evolui sem sintomas até a ocorrência de uma fratura. Devido ao maior tamanho dos esqueletos e à ausência de um período de alteração hormonal rápida, a osteoporose evolui mais lentamente nos homens do que nas mulheres.³ As fraturas causadas pela osteoporose têm um grande

impacto na saúde pública, uma vez que estão frequentemente associadas a elevada morbidade, mortalidade e alto custo econômico. Nas duas últimas décadas, desenvolveram-se opções de tratamento farmacológico e não farmacológico (em geral baseado em exercício físico) para reduzir o risco de fraturas em pacientes osteoporóticos.¹

Atualmente, muitas terapias estão disponíveis para o tratamento da osteoporose, mas as existentes apresentam alguns problemas relacionados a eficácia e segurança a longo prazo. O papel do estrogênio na manutenção da integridade óssea já foi reconhecido há algum tempo, mas a terapia estrogênica tem vários efeitos adversos não esqueléticos, incluindo eventos vasculares e carcinoma de mama.⁴ A terapia de reposição

Recebido em 16/10/2010. Aprovado, após revisão, em 30/4/2011. Os autores declaram ausência de conflito de interesse.

Departamento de Farmacologia, Al-Ameen College of Pharmacy, Bangalore-560027, Índia.

1. Mestre em Farmacologia; Pesquisador, Departamento de Farmacologia, Al-Ameen College of Pharmacy

2. Ph.D; Professor, Departamento de Farmacologia, Al-Ameen College of Pharmacy

3. Ph.D; Professor assistente, Laboratório de Materiais e Sistemas de Engenharia Multiescala Integrada, Departamento de Engenharia Aeroespacial, Instituto Indiano de Ciências

Correspondência para: Deepak Kumar Khajuria, Department of Pharmacology, Al-Ameen College of Pharmacy, Bangalore 560027, Índia.

E-mail: deepak_kumarkhajuria@yahoo.co.in

hormonal foi recomendada para evitar osteoporose. No entanto, o emprego do paratormônio (PTH) é limitado devido ao seu custo, à necessidade de injeções diárias, e ao uso prolongado.⁵ Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs) têm muitos usos potenciais, sendo atualmente aprovados para mulheres na pós-menopausa com ou sem risco de osteoporose. O perfil de segurança desses agentes é, portanto, de grande interesse. Tanto o tamoxifeno quanto o raloxifeno acham-se associados com um aumento de duas a três vezes de eventos tromboembólicos venosos. Eventos adversos menores causalmente relacionados àqueles medicamentos incluem câimbra nas pernas e aumento no relato de fogachos.⁶ Efeitos colaterais e problemas em demonstrar eficácia para a redução de fraturas impediram que outros SERMs, tais como arzoxifeno, fossem aprovados.⁷ Há tempo que a terapêutica para osteoporose vem sendo dominada por agentes anti-reabsortivos, como os bisfosfonatos, mas a eficácia antifratura de tais agentes mostrou-se bem inferior à desejada. De acordo com as evidências disponíveis, tais agentes podem reduzir o risco de fratura em apenas 50%.⁸ Ademais, a administração de todos esses agentes anti-reabsortivos é de longo prazo. Portanto, há problemas ligados a segurança e adesão. A osteonecrose de mandíbula (ONM) é uma reação adversa rara vista na administração de altas doses de bisfosfonato endovenoso.⁹ Consequentemente, é clara a necessidade de se melhorar as terapias existentes e de se desenvolver novos agentes que sejam úteis tanto na prevenção quanto no tratamento da osteoporose no futuro. Este estudo teve por objetivo descrever o atual *status* da osteoporose na Índia, a patologia da osteoporose, as terapias mais usadas para osteoporose e suas implicações clínicas, os mais novos agentes em desenvolvimento clínico, e as terapias emergentes para o tratamento da osteoporose.

Osteoporose na Índia

Espera-se que a população da Índia atinja 1,367 bilhões até 2020 e 1,613 bilhões até 2050, dos quais, 9,8% (134 milhões) e 19,6% (315 milhões), respectivamente, serão adultos com mais de 60 anos.¹⁰ Esses números espantosos dão uma ideia da população com risco de desenvolver osteoporose na Índia nos próximos anos. A osteoporose está se tornando um problema grave para a saúde e a economia públicas, devido ao aumento da população idosa num futuro próximo. Estimativas conservadoras de um certo estudo sugerem que 20% das mulheres e cerca de 10%-15% dos homens sejam osteoporóticos na Índia.¹¹ Uma outra estimativa altamente conservadora de um grupo de especialistas sugere que 26 milhões de indianos sofram de osteoporose, e espera-se que esse número atinja 36 milhões em 2013.¹²

Em países em desenvolvimento como a Índia, as fraturas de quadril constituem um importante problema de saúde. Tais fraturas causam principalmente incapacidade física e mortalidade nos pacientes mais idosos.¹³ Uma pesquisa realizada pela Sociedade Indiana para Pesquisa Óssea e Mineral (ISBMR, sigla em inglês) entre cirurgiões ortopédicos em todo o país revelou que, nos hospitais do governo, cerca de 80%-85% das fraturas de quadril são tratadas cirurgicamente, enquanto que, nos privados, quase 100% recebem tratamento cirúrgico. Nos hospitais do governo, o custo direto do tratamento cirúrgico para o paciente é de aproximadamente USD 150 (o custo da prótese), enquanto nos privados, tal custo é de cerca de USD 2.500-3.000.¹²

Fatores Nutricionais

A despeito da abundância de dias ensolarados, a deficiência de vitamina D acha-se disseminada pela Índia. Em relatório recente sobre a situação global da vitamina D na nutrição, a Fundação Internacional de Osteoporose (IOF, sigla em inglês) destaca o sul da Ásia, em especial a Índia, como uma das regiões de maior deficiência. Isso se deve a fatores, tais como pigmentação da pele, hábitos de vestir e ausência de fortificação com vitamina D.¹⁴ Além disso, na Índia, a ingestão de cálcio está muito abaixo das recomendações ocidentais.¹⁵ Assim, o baixo nível de vitamina D e a baixa ingestão de cálcio parecem ser importantes fatores que contribuem para a saúde óssea deficiente e osteoporose na Índia. Diferentemente, o Instituto de Medicina (IOM, sigla em inglês) dos EUA fez uma revisão recente da recomendação de ingestão de vitamina D e cálcio nos EUA e Canadá, tendo reconhecido como suficiente a ingestão de vitamina D e cálcio da maioria dos cidadãos americanos e canadenses.¹⁶ Recentemente, com a utilização disseminada de testes medindo os níveis de vitamina D no sangue dos pacientes, surgiu confusão a respeito da quantidade dessa vitamina que caracteriza deficiência. Exposição insuficiente à luz solar, pigmentação da pele e dieta pobre em vitamina D são algumas causas óbvias daquele achado. Sugeriu-se também que a poluição atmosférica possa contribuir para a deficiência de vitamina D em indianos tanto urbanos quanto semi-urbanos, mulheres pós-menopausadas, grávidas, e especificamente escolares e recém-nascidos.

Diagnóstico

Para o diagnóstico de osteoporose, a densitometria óssea de dupla energia (DEXA) tornou-se disponível na Índia apenas em 1997, tendo sido subsequentemente adquirida por vários hospitais/instituições nos últimos anos.¹¹ A ultrassonometria

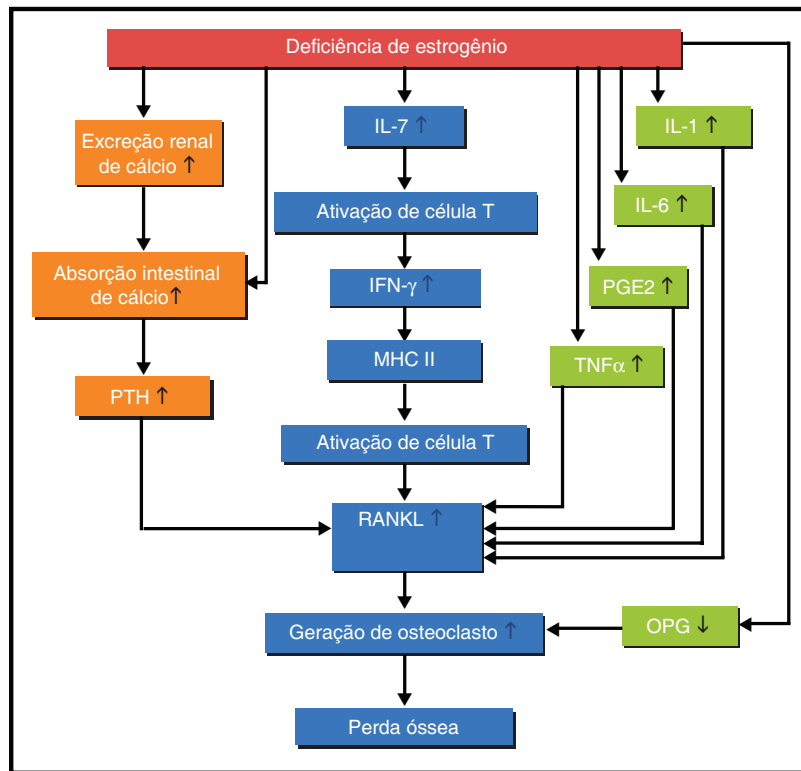


Figura 1

Modelo dos efeitos da deficiência de estrogênio na perda óssea. PGE2: prostaglandina E2; OPG: osteoprotegerina; MHC II: moléculas classe II do complexo principal de histocompatibilidade; RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-beta; TNF α : fator de necrose tumoral; IFN- γ : interferon; IL: interleucina; PTH: paratormônio.

de calcâneo para determinação de densidade mineral óssea (DMO) vem sendo usada desde 1984. A radiogrametria é uma medida geométrica das dimensões ósseas em radiografias de alta resolução. Um estudo disponível na forma de resumo relatou referências normativas para indianos de ambos os sexos através de radiogrametria radiológica digital (DXR) em uma coorte de 262 mulheres e 172 homens.¹⁷ Marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo ainda não se encontram amplamente disponíveis nos mercados indianos.¹⁸

Fisiopatologia da perda óssea

A reabsorção óssea dá-se pela ação de osteoclastos, que reabsorvem a matriz óssea através da secreção de ácido clorídrico, que dissolve fosfato de cálcio, e de enzimas, como as collagenases e outras proteases. Após a ação dos osteoclastos no local de reabsorção óssea, os osteoblastos sintetizam osso novo.^{19,20} O componente orgânico da matriz óssea consiste principalmente de fibras colágenas tipo I produzidas pelos osteoblastos. Osteonectina, sialoproteínas e osteocalcina são as principais proteínas secretadas pelos osteoblastos e incorporadas à matriz óssea. Seguem-se dois estágios de mineralização

mediados pelos osteoblastos, sendo que, no primeiro, ocorre a deposição de cristais de hidroxiapatita entre as fibrilas colágenas. Nesse processo de mineralização, a fosfatase alcalina localizada na membrana do osteoblasto desempenha um papel muito importante. No segundo estágio, a deposição adicional de minerais ocorre no local de reabsorção óssea.^{19,23-25}

O estrogênio é um outro hormônio sistêmico que tem efeitos diretos no osso e desempenha um papel importante na osteoporose. Após a menopausa, a deficiência de estrogênio leva a uma regulação positiva de RANKL nas células da medula óssea, que é um importante determinante do aumento de reabsorção óssea,²⁶ enquanto o próprio estrogênio estimula a produção de osteoprotegerina (OPG) nos osteoblastos, exercendo, em consequência, efeitos anti-reabsorptivos no osso.²⁷ Os efeitos extra-esqueléticos da deficiência de estrogênio baseiam-se principalmente no aumento da excreção renal de cálcio e na redução da absorção intestinal daquele mineral.²⁸⁻³⁰ A deficiência de estrogênio também causa um aumento contínuo nos níveis de PTH.³¹⁻³²

A produção de várias citocinas diferentes e de outros mediadores inflamatórios, tais como interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), TNF- α , e prostaglandina E₂, está envolvida na patogênese da

osteoporose. No entanto, sabe-se que o tratamento com estrogênio aumenta a produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e fator de crescimento de transformação (TGF)- β pelos osteoblastos.^{33,34} Estudos mais recentes avaliam os efeitos da deficiência de estrogênio na função de células T. Demonstrou-se que a retirada de estrogênio resulta em aumento da produção de IL-7, levando a ativação de células T, acompanhada por aumento da produção de interferon (IFN)- γ e TNF- α pelas células T.^{35,36} Um dos principais efeitos do IFN- γ é a regulação positiva de moléculas classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) nas células de apresentação de antígenos. Isso leva a uma ativação de células T, que então produzem mais RANKL e TNF- α . Como já mencionado, essas duas citocinas têm uma marcante atividade osteoclastogênica. Os efeitos do IFN- γ no metabolismo ósseo são desafiadores do ponto de vista científico, uma vez que o IFN- γ atua como uma citocina pró-osteoclastogênica no contexto de ooforectomia,³⁷ enquanto é visto como antiosteoclastogênico no geral (Figura 1).³⁸

Terapias Atuais para Osteoporose e suas Implicações Clínicas

Cálcio e vitamina D

A combinação de cálcio e vitamina D é o tratamento básico para osteoporose. Em um estudo clínico com duração de três anos, a suplementação com cálcio e vitamina D₃ reduziu o risco de fratura de quadril e outras fraturas não vertebrais entre mulheres idosas, tendo sido observado significativo benefício após 18 meses.³⁹ Para pacientes idosos, o tratamento com vitamina D pode trazer benefícios adicionais, pois a terapia com vitamina D aumenta a força muscular, podendo, portanto, reduzir a chance de fraturas.^{40,41}

O problema da deficiência de cálcio em pacientes osteoporóticos senis pode ser corrigido através da administração de vitamina D, que facilita a absorção de cálcio, mas tal tratamento isolado pode aumentar o risco de hipercalcemia e hipercalcúria. Muitos estudos anteriores já mostraram que os bisfosfonatos podem causar hipocalcemia. Diferentes mecanismos da vitamina D e dos bisfosfonatos sugerem que uma terapia que combine tais agentes possa ser bastante eficaz para melhorar a homeostase do cálcio e a massa óssea em pacientes com osteoporose.⁴²

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são os medicamentos mais comumente prescritos para o tratamento da osteoporose nos EUA e em muitos outros países, inclusive na Índia. Alendronato, uma medicação oral utilizada uma vez ao dia, foi o primeiro bisfosfonato a

ser aprovado para o tratamento da osteoporose nos EUA em 1995. Desde então, bisfosfonatos mais novos e com um maior intervalo entre as doses vêm sendo introduzidos, numa tentativa parcial de aumentar a adesão ao tratamento. O risedronato é uma medicação oral que pode ser administrada diariamente, semanalmente ou mensalmente em doses variadas. O ácido zoledrônico é a medicação mais nova, sendo administrado uma vez ao ano por via endovenosa.⁴³

Os bisfosfonatos ligam-se aos cristais de hidroxiapatita, tendo, portanto, uma afinidade muito alta pelo osso. Os bisfosfonatos são liberados da matriz óssea mediante exposição a ácido e enzimas secretados por um osteoclasto ativo.^{44,45} Entre todos os bisfosfonatos, o ácido zoledrônico tem a maior afinidade de ligação à matriz mineral óssea, seguido por: pamidronato > alendronato > ibandronato > risedronato > etidronato > clodronato.⁴⁴ Os bisfosfonatos que têm maior afinidade, como o ácido zoledrônico, ligam-se com avidéz à superfície óssea, mas difundem-se lentamente pelo osso, enquanto agentes com menor afinidade, como o clodronato, distribuem-se mais amplamente pelo osso, mas têm menor tempo de residência quando o tratamento é suspenso. Após o início da terapia oral com bisfosfonatos, a supressão da reabsorção óssea ocorre dentro de cerca de três meses, a despeito da frequência de dosagem, sendo mais rápida após administração endovenosa. Ficou demonstrado que, após três anos de tratamento, os bisfosfonatos aumentam a DMO do quadril em 3%-6% e a da coluna vertebral em 5%-8%. Em mulheres com osteoporose, o ácido zoledrônico, o alendronato e o risedronato também reduzem as fraturas não vertebrais em 25%-40%, inclusive a fratura de quadril em 40%-60%.⁴⁵

Alguns eventos adversos importantes associados à terapia com bisfosfonatos

Quando administrados por via oral, os bisfosfonatos podem causar irritação no esôfago. Recomenda-se a ingestão de bisfosfonatos orais com um copo cheio de água pura ao se levantar pela manhã, devendo o paciente permanecer em pé por cerca de pelo menos 30 minutos após engolir o comprimido e descontinuar seu uso tão logo se manifestem os sintomas esofágicos. A administração endovenosa rápida de bisfosfonatos parenterais pode causar toxicidade renal. O uso de bisfosfonatos parenterais não é recomendado para pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 30-35 mL/min.⁴⁶

Osteonecrose de mandíbula (ONM)

A US Food and Drug Administration (FDA) recebeu relatos sobre vários pacientes com câncer, que foram tratados com

ácido zoledrônico e desenvolveram ONM.⁴⁷ No estudo clínico de Bamias *et al.*,⁴⁸ de 252 pacientes com variados tipos de malignidades e tratados com bisfosfonatos, 17 desenvolveram ONM. A incidência de ONM aumentou com o tempo de exposição aos medicamentos. Em outro estudo clínico, Marx relatou uma série de 36 pacientes com ONM tratados com pamidronato ou ácido zoledrônico.⁴⁹ Pacientes com câncer e tratados com bisfosfonatos endovenosos apresentam maior risco de ONM.⁵⁰ Pacientes com história de doenças dentárias inflamatórias apresentam um risco sete vezes maior de desenvolver ONM.⁵¹ Técnicas de imagem óssea podem ser usadas para a identificação precoce de ONM.⁵⁰ Algumas importantes medidas para a prevenção da ONM relacionada ao uso de bisfosfonatos incluem:

1. Exame clínico dentário de rotina antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos;
2. Adiamento da terapia com bisfosfonatos até o fim do tratamento dentário.⁵¹⁻⁵³

Fibrilação atrial

Em um ensaio duplo-cego controlado por placebo, casos de fibrilação atrial grave foram mais frequentes no grupo tratado com ácido zoledrônico, tendo essa sido a primeira indicação de que bisfosfonatos endovenosos possam causar fibrilação atrial.⁵⁴ Outro estudo clínico realizado na América mostrou que o risco de fibrilação atrial foi maior entre mulheres tratadas com alendronato do que entre aquelas que nunca usaram o medicamento.⁵⁵ Em contraste, um estudo populacional, caso-controle, realizado na Dinamarca revelou que o uso de bisfosfonatos não aumenta o risco de fibrilação atrial.⁵⁶ Assim, há alguns dados indicando uma potencial associação entre o uso passado de bisfosfonato e o aumento do risco de fibrilação atrial como evento adverso grave. No entanto, os dados disponíveis não revelam uma associação consistente. Atualmente, a FDA recomenda que os médicos não alterem seus padrões de prescrição de bisfosfonatos enquanto continua a monitorar relatos de fibrilação atrial pós-comercialização em tais pacientes.⁵⁷

Fraturas atípicas

Há preocupação a respeito da possibilidade de supressão excessiva do *turnover* ósseo durante o uso prolongado de alendronato. Pacientes em tratamento prolongado com alendronato sofreram fraturas não espinhais raras,⁵⁸ com *turnover* ósseo gravemente suprimido e fraturas de estresse femoral metadiáfisárias, tendo sido especulado se tais pacientes possuem osteoclastos geneticamente suscetíveis

à supressão excessiva por bisfosfonatos.⁵⁹ Acredita-se que isso se deva à supressão excessiva prolongada do *turnover* ósseo, levando a comprometimento do remodelamento ósseo, acúmulo de micro lesão no osso e aumento da fragilidade esquelética.⁶⁰⁻⁶³ Tais fraturas acham-se tipicamente associadas a dor prodrômica na região da fratura, sendo, com frequência, bilaterais; os achados radiográficos característicos incluem hipertrofia cortical, padrão de fratura transversa, e *spiking* cortical medial.⁶³ Pacientes em terapia prolongada com bisfosfonatos devem ser orientados a procurar um cirurgião ortopédico, caso sintam dor ou desconforto na região inguinal ou superior da coxa.

Estudos prolongados com bisfosfonatos

Em muitos estudos controlados por placebo de três a quatro anos de duração, os bisfosfonatos demonstraram eficácia contra fraturas. As fraturas diminuíram entre seis e 12 meses a partir do início da terapia com bisfosfonatos, tais como ácido zoledrônico e risedronato. Um efeito sustentado foi observado com o risedronato por cinco a oito anos. Além disso, dados de dez anos de uso de alendronato indicaram boa tolerabilidade e segurança. O acúmulo de bisfosfonatos no osso cria um reservatório, que leva a uma liberação continuada a partir do osso por meses ou anos após a suspensão do tratamento. Estudos clínicos realizados com risedronato e alendronato sugerem que, se o tratamento é suspenso após três a cinco anos, a eficácia anti-fratura persiste por pelo menos um a dois anos. Mesmo quando os pacientes suspendem a medicação depois desse período, a presença da medicação nos ossos continua a mantê-los saudáveis e fortes. Watt e Diab recomendaram um período de férias da medicação após cinco a dez anos de tratamento com bisfosfonato. As durações do tratamento e das férias baseiam-se no risco de fratura e na farmacocinética do bisfosfonato usado. Os pacientes que apresentam baixo risco devem parar o tratamento após cinco anos e assim permanecer enquanto a DMO estiver estável e não ocorrerem fraturas. Pacientes que apresentam maior risco devem ser tratados por dez anos, tirar férias de não mais do que um ou dois anos, e, durante essas férias, tais pacientes devem receber um tratamento sem bisfosfonatos.⁴⁵

Calcitonina

Outro agente antirreabsortivo aprovado para o tratamento de osteoporose é a calcitonina, que atua como a forma endógena do hormônio no receptor de calcitonina nos osteoclastos para diminuir sua atividade. De todas as calcitoninas recombinantes ou sintéticas usadas para fins médicos, a

preparação de calcitonina de salmão (CTS) é a mais utilizada.⁶⁴ A CTS na forma de *spray* nasal é a formulação de calcitonina mais comumente usada, devido à conveniência de sua administração. Em 1995, a CTS foi aprovada nos EUA na forma de *spray* nasal para o tratamento de osteoporose pós-menopausa.⁶⁴ Ensaios clínicos com *spray* nasal de CTS, na dose de 200 UI/dia, demonstraram uma redução de 20% nos biomarcadores de osteoporose, um pequeno efeito na DMO da coluna vertebral (aumento de 1%-2%)⁶⁵⁻⁶⁷ e uma redução de 36% na incidência de fraturas vertebrais em mulheres com fraturas vertebrais pré-existentes.⁷⁰ Não se demonstrou qualquer efeito consistente em fraturas não vertebrais ou do quadril. Uma preparação oral de CTS está sendo desenvolvida para uso clínico atualmente.⁶⁴ Como efeito adicional desejável, observou-se que a calcitonina reduz a dor de fraturas vertebrais clínicas.⁶⁸

Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs)

Alterações conformacionais dos receptores de estrogênio são bloqueadas por SERMs, como o raloxifeno. Resultados de um estudo clínico randomizado de três anos mostraram que a incidência de fraturas vertebrais em mulheres menopausadas tratadas com raloxifeno foi reduzida para 30%.⁶⁹ Também houve um significativo decréscimo em novos casos de câncer de mama,⁷⁰ assim como na incidência de eventos cardiovasculares em mulheres com risco cardiovascular aumentado.⁷¹

Terapia de reposição de estrogênio

O tratamento de mulheres osteoporóticas com reposição de estrogênio para a prevenção de fraturas é controverso. O estudo *Women's Health Initiative* sobre a terapia de reposição de estrogênio foi o primeiro estudo em larga escala, randomizado e controlado de mulheres saudáveis entre 50 e 79 anos de idade. Os resultados desse estudo mostraram que houve uma redução de risco de 34% para fraturas de quadril e vértebras, e, ao final do estudo, a incidência de fraturas osteoporóticas achava-se reduzida em 24%. A terapia de reposição de estrogênio possui efeitos colaterais de longo prazo, como eventos vasculares e câncer de mama, que limitam seu uso.^{72,73}

Tibolona

A tibolona é um hormônio esteroide sintético com propriedades estrogênicas, e exerce seus efeitos através da ligação com o receptor de estrogênio. Os sintomas do climatério foram aliviados com o uso de tibolona, e também houve menos

sensibilidade mamária e sangramento menstrual, quando comparada à terapia de reposição hormonal. No tratamento com tibolona por dois anos de mulheres após a menopausa, o efeito sobre a DMO foi comparável àquele da terapia de reposição de estrogênio.^{74,75} Em um estudo randomizado de dois anos, a eficácia e tolerabilidade da tibolona foram comparadas àquelas da combinação estradiol mais acetato de noretindrona (E2/NETA) para a prevenção de perda óssea em mulheres após a menopausa. Cada tratamento causou efetivamente um aumento na DMO da coluna vertebral, embora o aumento na DMO com a tibolona tenha sido menor do que aquele com a terapia hormonal contínua.⁷⁶

Paratormônio

O único agente anabolizante atualmente aprovado para o tratamento da osteoporose é o análogo de PTH. Acha-se disponível na forma de peptídeo PTH humano recombinante 1-34 (teriparatida), um fragmento de PTH que tem uma afinidade semelhante para o receptor-1 de PTH. Em geral, em resposta ao baixo nível de cálcio sérico, PTH é secretado pelas glândulas paratireoides, e atua aumentando a concentração de cálcio no soro através da mobilização de cálcio do osso. Farmacologicamente, quando administrado em baixas doses e de maneira intermitente, o PTH mostrou ter efeitos predominantemente anabolizantes nos osteoblastos. O PTH inicia a formação de osso primeiro e, só mais tarde, promove a formação óssea, indicada pelos marcadores de *turnover* ósseo.⁷⁷ Em estudos clínicos, o tratamento com teriparatida aumentou a DMO na coluna lombar e fêmur e também reduziu a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais.^{78,79} A segurança e a eficácia a longo prazo do PTH não foram avaliadas além de dois anos, de modo que o PTH não pode ser prescrito por mais de dois anos.⁷⁷

Ranelato de estrôncio

O ranelato de estrôncio, um novo agente oral ativo desenvolvido para o tratamento de osteoporose, consiste de dois átomos de estrôncio e uma molécula de ácido ranélico, a parte orgânica. O ranelato de estrôncio atua estimulando a formação e reduzindo a reabsorção óssea. *In vitro*, mostrou-se que o ranelato de estrôncio aumenta a atividade osteoblástica, inclusive aumentando a síntese de colágeno e modulando o sistema OPG/RANKL a favor de OPG. Além disso, diminui a reabsorção óssea através da redução da diferenciação e da atividade de reabsorção de osteoclastos, e aumenta a apoptose osteoclástica. Desde 2004, o ranelato de estrôncio foi aprovado para o tratamento da osteoporose em países europeus.⁸⁰ Em

um resumo dos resultados de quatro estudos clínicos sobre o ranelato de estrôncio, três para tratamento da osteoporose⁸²⁻⁸⁶ e um para prevenção,⁸⁵ 2 g/dia de ranelato de estrôncio resultaram em aumento da DMO em todos os sítios, redução de 37% nas fraturas vertebrais e redução de 14% nas fraturas não vertebrais em três anos.⁸¹ Mais recentemente, um seguimento de cinco anos de um dos estudos de tratamento demonstrou redução de 43% e de 24% nas fraturas de quadril e vertebrais, respectivamente.⁸⁶

Denosumabe (inibidor da sinalização RANK)

Denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que foi desenvolvido usando-se tecnologia de camundongo transgênico. Denosumabe liga-se com grande afinidade ao ligando RANK, o que impede a interação desse ligando com seu receptor, RANK, presente na superfície dos osteoclastos e seus precursores. Assim, o denosumabe inibe a atividade osteoclástica, reduzindo a reabsorção no osso trabecular e cortical.⁸⁷⁻⁸⁹ Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o tratamento com denosumabe reduziu significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais, e de quadril em mulheres pós-menopausadas com osteoporose. O denosumabe mostrou-se eficaz em diminuir o risco de fraturas vertebrais independentemente das seguintes características basais: DMO; taxa de *turnover* ósseo; e histórico de fraturas.⁸⁷⁻⁹⁰ Para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose ou que apresentam alto risco de osteoporose, o denosumabe recebeu autorização de comercialização pela comissão europeia em maio de 2010.⁸⁸ Denosumabe foi também aprovado pela FDA em junho de 2010.⁸⁷

Tabela 1

Eficácia de vários agentes anti-osteoporóticos na prevenção de fraturas e ganho de DMO na coluna vertebral

Medicamentos	Ganho de DMO na coluna (%) / redução de fratura (%)
Bisfosfonatos	
Alendronato	5-7 / 30-45
Ibandronato	4-6 / 32-43
Risedronato	5-7 / 30-45
Zoledronato	6-9 / ~ 70
Denosumabe	3-6 / 55-70
Raloxifeno (SERM)	1,2-3 / 30-40
Estrogênio	3-5 / 35
Calcitonina	1-1,5 / 20-30
Anabólicos	
Teriparatida	10-15 / 50-65
Ranelato de estrôncio	2-4 / 20-35

Medicamentos em desenvolvimento clínico

Catepsina K

A catepsina K é fundamental para a reabsorção óssea osteoclástica normal. Os dois agentes em desenvolvimento são *balicatib* (AAE581) e *odanacatib* (MK-0822). Os ensaios clínicos com esses agentes demonstraram um aumento na DMO do quadril e da coluna lombar, com uma significativa redução nos marcadores de reabsorção óssea.⁹¹ Um inibidor de catepsina K altamente potente e mais novo, o *relacatib*, está sendo estudado em animais experimentais.⁹²

Inibidores da Src quinase

A Src quinase é uma tirosina quinase (não receptor) e membro da família Src de proteína quinases, que tem um papel importante na atividade e sobrevivência dos osteoclastos.⁹³ Osteopetrose foi causada em camundongos devido à inativação de Src quinase, indicando que tal enzima é um pré-requisito importante para a reabsorção óssea osteoclástica.⁹⁴ Em mutantes sem Src quinase, os osteoclastos não formam uma borda ondulada e não reabsorvem osso. *Saracatinib* é um novo inibidor competitivo de Src quinase, disponível na forma oral, que atua inibindo a reabsorção óssea *in vitro*. Em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com dose múltipla e ascendente de fase I, o tratamento com *saracatinib* inibiu a reabsorção óssea mediada por osteoclastos em homens saudáveis sem efeitos adversos significativos. Os resultados desse estudo mostraram que *saracatinib* tem potencial para tornar-se um agente para o tratamento da osteoporose.⁹⁵

Terapias emergentes

A via de sinalização Wnt/ β -catenina regula a transcrição gênica de proteínas importantes para o funcionamento do osteoblasto.⁹⁶ O estudo dessa via levou à descoberta posterior de inibidores da sinalização Wnt secretados pelos osteócitos. Esses incluem esclerostina e proteína Dickkopf 1 (DKK1), que bloqueiam a ligação de Wnt à proteína 5 relacionada a receptor de lipoproteína (LRP5), inibindo, portanto, a estimulação osteoblástica.⁹⁷⁻⁹⁸ Anticorpos monoclonais projetados para bloquear a ação inibidora tanto da esclerostina quanto da DKK1 estão sendo considerados em ensaios clínicos baseados em resultados promissores em modelos animais.⁹⁹⁻¹⁰¹ Como ambas as moléculas parecem ser secretadas apenas pelo osso, espera-se que tenham menos efeitos adversos sistêmicos. Terapias tendo por alvo outras moléculas na via, por exemplo uma pequena molécula inibidora de GSK3 β ,¹⁰² a enzima que degrada β -catenina na ausência de sinalização Wnt, são

consideradas menos desejáveis, devido às suas ações em outros tecidos além do osso.¹⁰³

CONCLUSÃO

Concluindo, quando a osteoporose é diagnosticada e tratada precocemente, as fraturas osteoporóticas podem ser evitadas. Bisfosfonatos novíssimos, como o ácido zoledrônico com longos intervalos entre as doses, novos SERMs com poucos efeitos adversos não esqueléticos, além do ranelato de estrôncio e o denosumabe foram introduzidos para superar deficiências anteriores. Avanços tanto a nível celular quanto molecular na reciclagem óssea revelaram alguns alvos novos no tratamento da osteoporose. Muitos desses novos agentes, tais como os inibidores da cathepsina K e os da Src quinase, já se encontram num estágio bem avançado de estudo clínico. É possível que um desses agentes chegue à clínica. Os outros candidatos a medicamentos que estão em desenvolvimento farmacológico podem emergir para avaliação em estudos clínicos nos próximos anos. Desses, aqueles que têm por alvo a sinalização Wnt- β catenina podem ser importantes. Tais agentes também podem ser úteis em combinação com agentes anti-reabsortivos existentes, expandindo, assim, as opções terapêuticas.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Lirani-Galvão AP, Lazaretti-Castro M. Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54 (2):171-8.
- Martin RM, Correa PH. Bone quality and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54 (2):186-99.
- Osteoporosis in Men, http://www.niams.nih.gov/health_info/bone/osteoporosis/men.pdf, 2010.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ *et al.* for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:905-16.
- Muchmore DB. Raloxifene: A Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) with Multiple Target System Effects. *The Oncologist*.2000; 5 (5): 388-392.
- De Paula FJ, Rosen CJ. Developing drugs to treat osteoporosis: lessons learned? *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:867-9.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:570-8.
- Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10:97-101.
- World Population Prospects: The 2008 Revision Population Database. United Nations Population Division. <http://esa.un.org/unpp>, 2010.
- Malhotra N, Mithal A. Osteoporosis in Indians. *Indian J Med Res*. 2008; 127:263-8.
- The Asian Audit Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Asia 2009. http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/publications/pdf/Asian-audit-09/2009-Asian_Audit.pdf, 2010.
- Jha RM, Mithal A, Malhotra N, Brown EM. Pilot case-control investigation of risk factors for hip fractures in the urban Indian population. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010; 11:49.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20 (11):1807-20.
- Bhatia V. Dietary calcium intake- a critical reappraisal. *Indian J Med Res* 2008; 127: 269-273.
- Vitamin D and Calcium: Update Dietary Reference Intakes. <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/vitamin/vita-d-eng.php>
- Pande K.C, Johansen K.B, Helboe AB. Digital X-ray Radiogrammetry: establishment and comparison of Indian female and male normative reference data. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (Suppl 1): M087.
- Action Plan Osteoporosis. The Osteoporosis Society of India. http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/policy_advocacy/pdf/action_plan_osteop.pdf.
- Cawston TE, Young DA. Proteinases involved in matrix turnover during cartilage and bone breakdown. *Cell Tissue Res* 2010; 339:221-35.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
- Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8(4):S1-S88.
- Sambrook P. Osteoporosis B, Pathology and Pathophysiology. Primer on the Rheumatic Diseases, 13th Edition, Springer New York, 2008. <http://www.springerlink.com/content/q1326418384m29t7/fulltext.pdf>, 2010.
- Riggs BL, Melton LJ, O'Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone* 1996; 18:197S-201S.
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C *et al.* Markers of bone resorption predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-8
- Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL *et al.* Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: Consensus of an expert panel. *J Clin Densitom* 1999; 2:323-42.
- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111:1120-2.
- Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone* 2003; 32:136-41.

28. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopause changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med* 1978; 92:953-63.
29. McKane WR, Khosla S, Burritt MF, Kao PC, Wilson DM, Ory SJ *et al.* Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3458-64.
30. Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, Civitelli R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1288-93.
31. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involuntional osteoporosis:estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:763-73.
32. Cosman F, Nieves J, Horton J, Shen V, Lindsay R. Effects of estrogen on response to edetic acid infusion in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:939-43.
33. Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology* 1989; 125:825-33.
34. Oursler MJ, Cortese C, Keeting PE, Anderson MA, Bonde SK, Riggs BL *et al.* Modulation of transforming growth factor- β production in normal human osteoblast-like cells by 17 β -estradiol and parathyroid hormone. *Endocrinology* 1991; 129:3313-20.
35. Pacifici R. T cells and post menopausal osteoporosis in murine models. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:102.
36. Robbie-Ryan M, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 drives T cellmediated bone loss following ovariectomy. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:348-51.
37. Gao Y, Grassi F, Ryan MR, Terauchi M, Page K, Yang X *et al.* IFN- γ stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *J Clin Invest* 2007; 117:122-32.
38. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143:31-48.
39. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S *et al.* Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
40. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18:343-51.
41. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469.
42. Twiss IM, Pas O, Ramp-Koopmanschap W, Den Hartigh J, Vermeij P. The effects of nitrogen-containing bisphosphonates on human epithelial (Caco-2) cells, an in vitro model for intestinal epithelium. *J Bone Miner Res* 1999; 14:784-91.
43. Waalen J. Current and emerging therapies for the treatment of osteoporosis. *J Exp Pharmacol* 2010; 2:121-34.
44. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1032-45.
45. Watts N.B, Diab D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1555-65.
46. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones* 2009; 8(2):96-110.
47. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008; 9:1166-72.
48. Bamias A, Kastritis E, Bamia C. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23:8580-7.
49. Marx RE. 2003 Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1238-1239.
50. Khosla S, Burr D, Cauley J. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone Na Mineral Research. Editorial. *J Bone Min Res* 2007; 22:1479-91.
51. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, September 25, 2006 http://www.aaoms.org/docs/position_papers/osteonecrosis.pdf.
52. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2:7-14.
53. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate- induced osteonecrosis: risk factors,prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2397-410.
54. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA *et al.* Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
55. Heckhert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168:826-31.
56. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR *et al.* Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336:813-6.
57. Update of safety review follow-up to the October 1, 2007, Early communication about the ongoing safety review of bisphosphonates (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm136201.htm>).
58. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao ES, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1294-301.
59. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility.*J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2948-52.
60. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15:613-20.
61. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2948-52.
62. Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K, Watkins M, Civitelli R, Teitelbaum S *et al.* Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tiss Int* 2009; 85:37-44.
63. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91:2556-61.

64. Chesnut CH, Azria M, Silverman S, Engelhardt M, Olson M, Mindeholm L. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporos Int* 2008; 19:479-91.
65. Overgaard K. Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose-response study. *Calcif Tissue Int* 1994; 55:82-6.
66. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S *et al*. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109:267-76.
67. Chesnut CH, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E *et al*. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1548-61.
68. Ljunghall S, Gardsell P, Johnell O, Larsson K, Lindh E, Obrant K *et al*. Synthetic human calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a placebocontrolled, double-blind study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:17-9.
69. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK *et al*. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-45.
70. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW *et al*. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:125-34.
71. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K *et al*. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287:847-57.
72. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
73. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005; 118(12):64-73.
74. Beardsworth SA, Kearney CE, Purdie DW. Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a two-year randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:678-83.
75. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19:395-9.
76. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2002; 13:241-8.
77. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int* 2009; 84:159-70.
78. Trevisani VF, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2008; 126:279-84.
79. Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with anti-resorptive therapy on bone mineral density and fracture risk - a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18:45-57.
80. Neuprez A, Hiligsmann M, Scholtissen S, Bruyere O, Reginster JY. Strontium ranelate: the first agent of a new therapeutic class in osteoporosis. *Adv Ther* 2008; 25:1235-56.
81. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005326.
82. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C *et al*. Strontium ranelate: dose- dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2060-6.
83. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD *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.
84. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul 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.
85. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled Prevos trial. *Osteoporos Int* 2002; 13:925-31.
86. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML *et al*. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1687-95.
87. US Food and Drug Administration, FDA labeling information - Prolia (denosumab). FDA website, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125320s00001bl.pdf, 2010.
88. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report - Prolia. EMA website [online], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf, 2010.
89. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N *et al*. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009; 24:182-95.
90. Cummings SR, San Martin J, McClung rMR, Siris ES, Eastell R, Reid IR *et al*. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
91. Peroni A, Zini A, Braga V, Colato C, Adami S, Girolomoni G. Drug-induced morphea: report of a case induced by balicatib and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:125-9.
92. Kumar S, Dare L, Vasko-Moser JA, James IE, Blake SM, Rickard DJ *et al*. A highly potent inhibitor of cathepsin K (relacatib) reduces biomarkers of bone resorption both in vitro and in an acute model of elevated bone turnover in vivo in monkeys. *Bone* 2007; 40:122-31.

93. Horne WC, Sanjay A, Bruzzaniti A, Baron R. The role(s) of Src kinase and Cbl proteins in the regulation of osteoclast differentiation and function. *Immunol Rev* 2005; 208:106-25.
94. Soriano P, Montgomery C, Geske R, Bradley A. Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell* 1991; 64:693-702.
95. Hannon RA, Clack G, Rimmer M, Swaisland A, Lockton JA, Finkelman RD *et al.* Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose phase I trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3):463-71.
96. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinol* 2007; 148:2635-43.
97. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M *et al.* Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001; 10:537-43.
98. Balemans W, Patel N, Ebeling M, Van Hul E, Wuyts W, Laczka C *et al.* Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet* 2002; 39:91-7.
99. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J *et al.* Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:578-88.
100. Betts AM, Clark TH, Yang J, Treadway JL, Li M, Giovanelli MA *et al.* The application of target information and preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in predicting clinical doses of a dickkopf-1 antibody for osteoporosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333:2-13.
101. Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G *et al.* Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res* 2010; 25(5):948-59.
102. Kulkarni NH, Onyia JE, Zeng Q, Tian X, Liu M, Halladay DL *et al.* Orally bioavailable GSK-3alpha/ beta dual inhibitor increases markers of cellular differentiation in vitro and bone mass in vivo. *J Bone Miner Res* 2006; 21:910-20.
103. Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13:485-96.