

# Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide

Rosa Maria Rodrigues Pereira<sup>1</sup>, Jozélio Freire de Carvalho<sup>2</sup>, Ana Patrícia Paula<sup>3</sup>, Cristiano Zerbini<sup>4</sup>, Diogo S. Domiciano<sup>5</sup>, Helenice Gonçalves<sup>6</sup>, Jaime S. Danowski<sup>7</sup>, João F. Marques Neto<sup>8</sup>, Laura M. C. Mendonça<sup>9</sup>, Mailze C. Bezerra<sup>10</sup>, Maria Teresa Terreri<sup>11</sup>, Marta Imamura<sup>12</sup>, Pedro Weingrill<sup>13</sup>, Perola G. Plapler<sup>14</sup>, Sebastião Radominski<sup>15</sup>, Tatiana Tourinho<sup>16</sup>, Vera L. Szejnfeld<sup>17</sup>, Nathalia C. Andrada<sup>18</sup>

## RESUMO

Os glicocorticoides (GC) são prescritos por praticamente todas as especialidades médicas, e cerca de 0,5% da população geral do Reino Unido utiliza esses medicamentos. Com o aumento da sobrevida dos pacientes com doenças reumatológicas, a morbidade secundária ao uso dessa medicação representa um aspecto importante que deve ser considerado no manejo de nossos pacientes. As incidências de fraturas vertebrais e não vertebrais são elevadas, variando de 30%–50% em pessoas que usam GC por mais de três meses. Assim, a osteoporose e as fraturas por fragilidade devem ser prevenidas e tratadas em todos os pacientes que iniciarão ou que já estejam em uso desses esteroides. Diversas recomendações elaboradas por várias sociedades internacionais têm sido descritas na literatura, porém não há consenso entre elas. Recentemente, o *American College of Rheumatology* publicou novas recomendações, porém elas são fundamentadas na FRAX (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*) para analisar o risco de cada indivíduo e, dessa maneira, não podem ser completamente utilizadas pela população brasileira. Dessa forma, a Comissão de Osteoporose e Doenças Osteometabólicas da Sociedade Brasileira de Reumatologia, em conjunto com a Associação Médica Brasileira e a Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação, implementou as diretrizes brasileiras de osteoporose induzida por glicocorticoide (OPIG), baseando-se na melhor evidência científica disponível e/ou experiência de *experts*. **Descrição do método de coleta de evidência:** A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou as seguintes palavras-chave (*MeSH terms*): *Osteoporosis, Osteoporosis/chemically induced\** (= *Glucocorticoids= Adrenal Cortex Hormones, Steroids*), *Glucocorticoids, Glucocorticoids/administration and dosage, Glucocorticoids/therapeutic use, Glucocorticoids/adverse effects, Prednisone/adverse effects, Dose-Response Relationship, Drug, Bone Density/drug effects, Bone Density Conservation Agents/pharmacological action, Osteoporosis/prevention&control, Calcium, Vitamin D, Vitamin D deficiency, Calcitriol, Receptors, Calcitriol, 1-hydroxycholecalciferol, Hydroxycholecalciferols, 25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-hydroxylase OR Steroid Hydroxylases, Prevention and Control, Spinal fractures/prevention & control, Fractures, Spontaneous, Lumbar Vertebrae/injuries, Lifestyle, Alcohol Drinking, Smoking OR tobacco use disorder, Movement, Resistance Training, Exercise Therapy, Bone density OR Bone and Bones, Dual-Energy X-Ray Absorptiometry OR Absorptiometry Photon OR DXA, Densitometry, Radiography, (Diphosphonates Alendronate OR Risedronate Pamidronate OR propanolamines OR Ibandronate OR Zoledronic acid, Teriparatide OR PTH 1-34, Men AND premenopause, pregnancy, pregnancy outcome maternal, fetus, lactation, breast-feeding, teratogens, Children (6–12 anos), adolescence (13–18 anos)*. **Grau de recomendação e força de evidência:** A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; C) Relatos de casos (estudos não controlados); D) Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais. **Objetivo:** Estabelecer as diretrizes para a prevenção e o tratamento da OPIG.

**Palavras-chave:** tratamento, osteoporose, glicocorticoide.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides (GC) são utilizados por praticamente todas as especialidades médicas. Cerca de 0,5% da população geral

do Reino Unido utiliza esses medicamentos, chegando a uma frequência de 1,75% das mulheres acima de 55 anos (B).<sup>1</sup> A incidência de fraturas vertebral e não vertebral é elevada, variando de 30%–50% em pessoas que usam GC por mais de

três meses (A).<sup>2</sup> O uso de GC provoca perda de massa óssea, sobretudo de osso trabecular (tipo de osso predominante nas vértebras), e essa perda é mais pronunciada nos primeiros meses da terapia. Há perda de 10%–20% de osso trabecular nos primeiros seis meses de uso de GC, e de 2% ao ano nos anos subsequentes. Também ocorre perda de osso cortical (em maior proporção em ossos longos) em 2%–3% no primeiro ano, e depois uma perda lenta e contínua é mantida (A).<sup>2</sup> É importante ressaltar que o risco de fratura para uma mesma densidade mineral óssea (DMO) é maior na osteoporose induzida por glicocorticoide (OPIG) que na osteoporose pós-menopausa ou senil (B).<sup>3</sup>

O risco de fratura depende da dose do GC. O uso de prednisona em até 2,5 mg/dia leva a risco relativo (RR) de 1,55; na dose de 2,5–7,5 mg/dia o RR é de 2,59, e com doses maiores que 7,5 mg/dia o RR chega a 5,18 – todos riscos com significância estatística (A).<sup>4</sup>

Um estudo utilizando banco de dados populacional (244.235 participantes usuários de GC e 244.235 controles) do Reino Unido (*General Practice Research Database – GPRD*) avaliou o risco de fraturas nesses pacientes em uso de GC (dose média de prednisolona de 7,8 mg/dia, e dose média cumulativa de 13,9 g) e encontrou risco aumentado significativo de fraturas, principalmente vertebrais: RR de qualquer fratura 1,33 (95% IC; 1,29–1,38), RR de fratura de quadril 1,61 (95% IC; 1,47–1,76) e RR de fratura vertebral 2,60 (95% IC; 2,31–2,92) (B).<sup>5</sup>

Devido à elevada frequência do uso de GC e ao aumento da morbidade e da mortalidade relacionadas a seu uso, diversas recomendações elaboradas por várias sociedades internacionais têm sido descritas na literatura (D).<sup>6–11</sup> Porém, não há consenso entre elas. Recentemente, o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou um novo consenso, que utiliza a ferramenta FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool) para analisar o fator de risco de cada indivíduo (D).<sup>12</sup> No entanto, a FRAX não pode ser completamente utilizado pela população brasileira.

Assim, o objetivo deste trabalho foi elaborar uma diretriz com base na melhor evidência científica e/ou na experiência de *experts*, quando esta evidência não fosse disponível.

Há fatores de riscos que contribuem para determinar se o risco do paciente é baixo, médio ou alto de desenvolver OPIG. Dentre os fatores de risco maiores incluem-se história pessoal de fratura na vida adulta, história de fratura em parente de primeiro grau, tabagismo atual e baixo peso (< 57 kg). Como fatores de risco menores, listamos idade avançada, deficiência de estrogênio (menopausa antes dos 45 anos), baixa ingestão de cálcio durante a vida, atividade física inadequada, alcoolismo (três ou mais unidade de álcool/dia), quedas recentes, demência, déficit de visão e saúde fragilizada.

Esta diretriz não abordará OPIG em situações de uso de GC inalado, pulsoterapia de GC e em pacientes submetidos a transplantes.

## 1. QUAIS SÃO A DOSE E A DURAÇÃO MÍNIMA DE GC QUE INDICAM PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OPIG?

A dose mínima de GC que indica risco de fratura é de 5 mg/dia, e o período mínimo é de três meses de uso (A).<sup>2</sup>

Além disso, três diretrizes internacionais (D)<sup>6,7,11</sup> também fazem essa recomendação: pacientes que iniciarão GC (prevenção) em uma dose de pelo menos 5 mg/dia de prednisona ou equivalente por pelo menos três meses são indivíduos de risco, e deve ser instituída medicação farmacológica e mudança de estilo de vida. Outras diretrizes (D)<sup>8,10</sup> recomendam essa prevenção em doses  $\geq 7,5$  mg/dia. Por outro lado, a diretriz da *UK Bone Research Society*, *National Osteoporosis Society* e *Royal College of Physician* (D)<sup>9</sup> não especifica a dose.

Em relação à duração de uso de GC, a maioria das diretrizes especifica pelo menos três meses para pacientes que iniciarão o uso de GC (prevenção) (D).<sup>6–9</sup> Em relação a pacientes que já fazem uso de GC (tratamento), algumas sociedades (D)<sup>6,11</sup> recomendam realizar tratamento para OPIG quando a dose de GC for  $\geq 5$  mg/dia. A Sociedade Belga (D)<sup>10</sup> recomenda tratamento quando GC for  $\geq 7,5$  mg/dia. Outras sociedades (D)<sup>7–9</sup> não especificam a dose para os pacientes em uso de GC (tratamento).

As Recomendações para Prevenção e Tratamento da OPIG do ACR especificam a dose de GC com base no risco de perda óssea calculado pela ferramenta FRAX (D),<sup>12</sup> porém essa avaliação de risco não pode ser completamente utilizada na população brasileira. As recomendações de prevenção e tratamento são as seguintes:

- Baixo risco (FRAX®) em mulheres pós-menopausadas e homens  $\geq 50$  anos, se o paciente fizer uso  $\geq 7,5$  mg/dia;
- Médio risco (FRAX®) em mulheres pós-menopausadas e homens  $\geq 50$  anos, para qualquer dose de GC;
- Alto risco (FRAX®) em mulheres pós-menopausadas e homens  $\geq 50$  anos, para qualquer dose de GC;
- Mulheres pré-menopausa (sem risco de engravidar) e homens com menos de 50 anos com história de fratura por fragilidade, com duração de GC entre 1–3 meses, quando a dose de GC for  $\geq 5$  mg/dia;
- Mulheres pré-menopausa (com risco de engravidar) e fratura por fragilidade prévia, com duração de GC  $\geq 3$  meses, quando a dose de GC for  $\geq 7,5$  mg/dia.

## Recomendação

Recomenda-se que pacientes que iniciarão GC (prevenção) na dose de  $\geq 5$  mg/dia com duração de tratamento previsto  $\geq 3$  meses recebam medicação específica para tratamento preventivo de OPIG e mudança de estilo de vida. De forma semelhante, pacientes em uso de GC (tratamento) na dose de  $\geq 5$  mg/dia de prednisona ou equivalentes também devem realizar o mesmo tratamento preventivo para OPIG (**D**).<sup>6</sup> Há indicação de medidas preventivas e terapêuticas em todos os pacientes de alto risco de OPIG, independente da dose de GC (**D**).<sup>12</sup> Essas recomendações são fundamentadas porque até 50% dos pacientes em uso de GC por mais de três meses têm aumento do risco de fraturas vertebrais (mais frequentes) e não vertebrais (**B**).<sup>5</sup> Importante lembrar que para um mesmo valor de DMO há maior risco de fratura nos casos de OPIG (**A**).<sup>2</sup>

## 2. O CÁLCIO DEVE SER UTILIZADO NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA OPIG?

Cálcio e vitamina D são nutrientes essenciais para a manutenção da saúde. A suficiência desses dois nutrientes é considerada pré-requisito em qualquer intervenção terapêutica para osteoporose (**D**).<sup>6-9</sup>

Esquemas de tratamento com o cálcio como terapia para a prevenção da OPIG em população de homens, mulheres pré-menopausadas e pós-menopausadas demonstraram que o uso isolado de carbonato de cálcio na dose de 1.000 mg/dia leva à perda de 4,3% da DMO na coluna lombar em um ano (**A**).<sup>13</sup>

Mulheres pré-menopausadas com diagnóstico de lúpus em uso mediano de 2,5 anos de GC (variando de 0–20 anos) foram estudadas após dois anos de reposição de carbonato de cálcio (500 mg/dia) isolado ou associado na mesma dose com calcitriol (0,25 µg/dia). Não houve diferença significativa da DMO entre os dois grupos, demonstrando que tanto o cálcio isolado quanto a combinação de cálcio com calcitriol preservam a DMO em coluna lombar nessa população (**A**).<sup>14</sup> O uso de bisfosfonato não é recomendável em mulheres pré-menopausadas com risco de engravidar.

Como monoterapia, considera-se que o cálcio não é suficiente para prevenção ou tratamento da OPIG (**D**).<sup>15</sup>

## Recomendação

Carbonato de cálcio na dose de 1.000 mg/dia usado isoladamente não previne perda de massa óssea nem fratura em pacientes que iniciam o uso crônico de GC, principalmente em mulheres na pós-menopausa – portanto, não é indicado para prevenção primária (**A**).<sup>13</sup> Para prevenção secundária,

há evidência de manutenção de DMO na coluna lombar em mulheres em pré-menopausa tanto com o uso de carbonato de cálcio (500 mg/dia) isolado quanto associado ao calcitriol (0,25 µg/dia) (**A**).<sup>14</sup>

## 3. QUE APRESENTAÇÃO DA VITAMINA D DEVE SER UTILIZADA NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA OPIG?

Embora o termo vitamina D seja utilizado para abranger tanto os calciferóis (colecalfiferol e ergocalciferol) quanto os análogos da vitamina D ativada, seus perfis terapêuticos são bastante distintos. As formas mais comumente usadas são os metabólitos ativos da vitamina D, o calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) e o alfacalcidol (1- $\alpha$ -hidroxivitamina D). Estudos de cálcio associado à vitamina D demonstram resultados variáveis.

Em uma metanálise comparando análogos da vitamina D ativa (alfacalcidol e calcitriol) e calciferol em usuários crônicos de GC, demonstrou-se que os metabólitos ativos reduzem significativamente a perda de massa óssea do quadril e da coluna com tamanho de efeito (*effect size* – ES) = 0,43 e  $P < 0,001$ ; diferentemente, o uso de calciferol evitou a perda da massa óssea apenas em quadril (**A**).<sup>16</sup> Nessa metanálise somente dois trabalhos estudaram os efeitos do calcitriol sobre a incidência de fraturas decorrentes de OPIG. A redução do risco encontrado foi não significativa, e até o momento está definida a não eficácia da vitamina D para redução de fraturas decorrentes de OPIG (**A**).<sup>13,17</sup>

Nas prevenções primária e secundária da OPIG os análogos de vitamina D ativa foram mais eficazes na preservação da DMO e diminuíram o risco de fraturas vertebrais em comparação aos calciferóis ou ao cálcio isoladamente, ao placebo ou a nenhum tratamento, com RR = 0,35 (95% IC; 0,18–0,52). Na análise de subgrupos dos análogos observou-se que o alfacalcidol preveniu fraturas, e que o calcitriol apresentou apenas tendência a efeito protetor (**B**).<sup>18</sup>

Em uma comparação direta entre alfacalcidol e vitamina D não ativa, a forma ativa foi significativamente mais eficaz em termos de ganho de massa óssea e redução do risco de fratura de coluna vertebral, pois com alfacalcidol há redução significativa de 61% nas fraturas vertebrais e de 52% em todas as fraturas vertebrais e combinadas, quando comparado ao grupo da vitamina D (**B**).<sup>19</sup>

O alfacalcidol na dose de 0,25–1,0 µg/dia é capaz de prevenir a redução da massa óssea, e também foi observada ação protetora sobre a fratura vertebral. O calcitriol (0,5–1,0 µg/dia) parece prevenir perda de massa óssea em coluna, mas não previne fraturas.

## Recomendação

A vitamina D, em suas formas ativa (alfacalcidol e calcitriol) e não ativa (colecalfiferol e ergocalciferol), previne a perda de massa óssea em usuários crônicos de GC (A);<sup>16</sup> porém, a prevenção de perda de massa óssea realizada com calciferóis não reduz a incidência de fraturas (A).<sup>13,16,17</sup>

O alfacalcidol na dose de 0,25–1,0 µg/dia previne a redução da massa óssea e diminui o risco de fratura (vertebral ou não vertebral) em usuários crônicos de GC (B).<sup>19</sup> Recomenda-se o monitoramento da calcemia e da calciúria em pacientes que recebem prescrição de vitamina D, principalmente quando se utilizam os análogos.

---

## 4. HÁ BENEFÍCIO NA ASSOCIAÇÃO DE CÁLCIO COM VITAMINA D NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA OPIG?

A suplementação terapêutica de cálcio e de vitamina D é considerada como primeiro passo no tratamento da OPIG, com baixos índices de toxicidade e de custo.

A associação de cálcio e de vitamina D melhorou significativamente a DMO da coluna lombar (média ponderada de 2,6 e 95% IC; 0,7–4,5) e do rádio (média ponderada de 2,5 e 95% IC; 0,6–4,4) em 33% dos pacientes em uso de GC, porém não produziu efeitos significativos no fêmur ou na incidência de fraturas (A).<sup>20</sup>

Pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide e em uso crônico de GC apresentaram benefício estatisticamente significativo na associação entre carbonato de cálcio (1.000 mg/dia) e vitamina D (500 unidades diárias) quando comparada ao placebo. Os pacientes em uso da associação apresentaram aumento da massa óssea (0,72%/ano) na coluna lombar e aumento de 0,85% anual no trocânter. Em comparação, o grupo-placebo perdeu massa óssea na coluna lombar e no fêmur a uma taxa de 2% e 0,9% ao ano, respectivamente (A).<sup>21</sup>

O uso combinado de calcitriol (dose média de 0,6 µg/dia) e cálcio (carbonato de cálcio 1.000 mg/dia), com ou sem calcitonina sintética (400 UI via nasal por dia), evitou perda da DMO na coluna lombar, diminuindo essa perda de 4,3% para somente 0,2% em um ano (P = 0,0035). Esse benefício não foi observado no colo de fêmur e em rádio distal (A).<sup>13</sup>

Ao comparar pacientes portadores de OPIG em uso da associação de 500 mg/dia de carbonato de cálcio com alfacalcidol 1 µg/dia ou a mesma dose de cálcio com 1.000 UI/dia de vitamina D3, o primeiro esquema terapêutico levou a maior benefício em três anos. Nova fratura vertebral ocorreu em 9,7% dos pacientes em uso de alfacalcidol e em 24,8% no grupo da vitamina D3, com redução de RR = 0,61 (95% IC; 0,24–0,81). Não houve redução de risco de fraturas não

vertebrais. Ao avaliar qualquer nova fratura, ou seja, vertebral e não vertebral, em três anos, a primeira associação medicamentosa apresentou 19,4% de fraturas, enquanto o segundo esquema terapêutico apresentou 40,65%, fornecendo redução significativa de RR = 0,52 (95% IC; 0,25–0,71 e P = 0,0001) (B).<sup>19</sup>

## Recomendação

Há benefícios na associação de cálcio e vitamina D por sua eficácia na prevenção de perda de massa óssea em pacientes sob glicocorticoterapia (A).<sup>20</sup> Entretanto, ainda permanece controverso o estabelecimento da melhor forma de vitamina D a ser administrada – se calciferol, alfacalcidol ou calcitriol. Até o momento, somente alfacalcidol associado ao cálcio demonstrou redução significativa do risco de fratura vertebral, sem efeito em fraturas não vertebrais (B).<sup>19</sup>

---

## 5. QUE MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA DEVEM SER REALIZADAS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA OPIG?

Sabe-se que fatores de risco, tais como tabagismo (B),<sup>22</sup> elevada ingestão de álcool (três ou mais unidades diárias) (B),<sup>23,24</sup> sedentarismo (gasto energético < 1.682 kcal/dia com RR = 1,7; 95% IC; 1,2–2,3) (B),<sup>25</sup> riscos de quedas recorrentes em idosos frágeis com *odds ratio* (OR) = 1,38 (95% IC; 1,02–1,88) (A)<sup>26</sup> e baixo peso (cada desvio padrão de redução no peso aumenta significativamente em 19% o risco de fratura patológica) exercem efeitos negativos sobre a massa óssea, mesmo em mulher jovem usando GC (B).<sup>27</sup>

## Recomendação

Assim como na osteoporose primária, na prevenção e no tratamento da OPIG devem-se remover ou reduzir os fatores de risco modificáveis, tais como fumo (B),<sup>22</sup> ingestão de álcool (< três unidades diárias) (B),<sup>23</sup> sódio (principalmente em caso de hipercaliúria), sedentarismo (B),<sup>25</sup> baixo peso (B)<sup>27</sup> e cuidado especial com o idoso frágil, pois este apresenta risco com significância estatística de quedas recorrentes (A).<sup>26</sup>

---

## 6. QUE MODALIDADES DE EXERCÍCIO FÍSICO SÃO RECOMENDADAS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA OPIG?

Exercícios com carga melhoram a massa óssea de crianças e de adolescentes e podem reduzir a velocidade de perda óssea em idosos. Além disso, a prática regular de exercício físico leva

a melhor mobilidade e força muscular, diminuindo a chance de quedas (**D**).<sup>28,29</sup>

A prática de exercícios físicos, principalmente de moderado a alto impacto, é recomendada para a prevenção e o tratamento da osteoporose pós-menopausa (**A**).<sup>30</sup> De forma semelhante, avaliando-se idosos acima de 65 anos não usuários de GC, observa-se redução de risco e de frequência de quedas por meio da intervenção do exercício, com RR = 0,83 (95% IC; 0,72–0,97) e RR = 0,78 (95% IC; 0,71–0,86), respectivamente. Reduções semelhantes mantendo-se a significância estatística também foram atingidas com a prática de Tai Chi Chuan (**A**).<sup>31</sup>

No entanto, não há evidência quanto ao papel do exercício físico na OPIG. Acredita-se que exercícios para melhorar a força dos membros inferiores e o equilíbrio são particularmente importantes nesses pacientes, nos quais a miopatia e o risco de quedas são comuns; porém, desconhe-se se a atividade física melhoraria a miopatia induzida pelo GC (**D**).<sup>32</sup>

Pacientes pós-transplante cardíaco em uso de GC foram avaliados em três grupos: alendronato associado a exercício físico resistido, alendronato isolado e controle sem intervenções. Após seis meses, observou-se que o grupo de alendronato mais exercício físico apresentou melhora da massa óssea na coluna lombar e no fêmur em relação aos grupos alendronato isolado e controle, sem voltar ao nível pré-transplante. O grupo alendronato conseguiu estabilizar a perda de massa óssea nos primeiros dois meses pós-transplante sem voltar ao nível pré-transplante, e o grupo-controle continuou perdendo massa óssea (**B**).<sup>33</sup>

Usuários crônicos de GC submetidos a um Programa de Cuidado Específico para Osteoporose tiveram, no final de seis meses a um ano, melhora da DMO da coluna e do fêmur total associada à diminuição da dose de GC utilizada, maior frequência de exercícios e aumento dos valores de 25-OH vitamina D, em comparação ao início do estudo (**B**).<sup>34</sup>

Um grupo de pacientes com artrite reumatoide, dos quais apenas 9% faziam uso de GC no momento do estudo e 11% nunca tinham usado GC (portanto, uma população um pouco diferente do usuário habitual de GC), realizou fisioterapia usual ou exercícios com carga, com alta intensidade e por longo período de treinamento. A taxa de perda de massa óssea no quadril foi menor no grupo de exercício, o que não foi observado em relação à coluna (**B**).<sup>35</sup>

### Recomendação

Os exercícios físicos, principalmente de resistência com carga, são recomendados para a prevenção e o tratamento de pacientes com OPIG (**B**).<sup>35</sup> Os exercícios de equilíbrio também

são recomendados, principalmente para pacientes com risco de queda (**D**).<sup>32</sup>

---

### 7. A DENSITOMETRIA DEVE SER SOLICITADA ANTES DA PRESCRIÇÃO DE GC (PREVENÇÃO) E APÓS, COM O INDIVÍDUO JÁ EM USO DE GC (TRATAMENTO)?

A DMO da coluna lombar é um preditor significativo de novas fraturas em pacientes em uso de GC. Assim, para cada um ponto de redução do *T-score* o RR de fratura é de 1,85 (95% IC; 1,06–3,21) (**A**).<sup>4</sup>

As Recomendações para Prevenção e Tratamento da OPIG do ACR sugerem a realização de densitometria em pacientes que usarão GC (prevenção) por tempo > 3 meses, em doses  $\geq 5$  mg/dia, e nos pacientes que estão fazendo uso de GC (tratamento) (**D**).<sup>6</sup> Novas recomendações dessa mesma entidade sugerem a realização de densitometria em qualquer paciente que usará GC (prevenção) e nos pacientes que estão fazendo uso de GC (tratamento), independente da dose e do tempo de uso (**D**).<sup>12</sup>

### Recomendação

Pacientes que usarão GC (prevenção) por tempo > 3 meses, em doses  $\geq 5$  mg/dia, e pacientes que fazem uso de GC (tratamento) devem realizar densitometria antes da prescrição do GC (**D**)<sup>6</sup> e, posteriormente (controle), para avaliar o grau de redução da massa óssea e conhecer o risco de fratura (**A**).<sup>4</sup>

---

### 8. A AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA COLUNA VERTEBRAL TORÁCICA E LOMBAR POR RADIOGRAFIA OU DENSITOMETRIA (VFA) DEVE SER SOLICITADA ANTES DA PRESCRIÇÃO (PREVENÇÃO) E DURANTE O USO DE GC (TRATAMENTO)?

Cerca de 33% dos pacientes em uso de GC apresentam fraturas, principalmente na região vertebral, e somente 30% dessas fraturas são sintomáticas e podem não estar associadas à baixa DMO (**B**).<sup>36</sup> Nesse sentido, a radiografia de coluna vertebral é fundamental para o diagnóstico.

As Recomendações Preliminares para Prevenção e Tratamento da OPIG do ACR especificam a avaliação por imagem da coluna vertebral (radiografia ou densitometria) por meio do *vertebral fracture assessment* (VFA) (**D**).<sup>12</sup> Essa recomendação da avaliação da coluna vertebral no sentido

da detecção de fraturas vertebrais também é sugerida nas diretrizes da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) (**D**).<sup>37</sup>

Não há dados na literatura referentes ao momento de realização da radiografia ou VFA nesses pacientes. Recomendamos essa avaliação antes da introdução do GC, a cada seis meses no primeiro ano de uso do GC e, posteriormente, uma vez a cada um a dois anos, enquanto for mantido o uso do medicamento.

### Recomendação

A radiografia de coluna vertebral ou VFA deve ser realizada antes da introdução do GC, a cada seis meses no primeiro ano do uso do GC e, posteriormente, uma vez a cada um a dois anos, enquanto for mantido o uso do GC (**D**).<sup>12,37</sup>

## 9. QUE VALOR DE T-SCORE INDICA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OPIG EM HOMENS?

Semelhante ao descrito previamente, os homens que iniciam a terapia com GC por tempo > 3 meses devem realizar DMO. Estudos prévios demonstraram que, dentre os homens que apresentaram alguma fratura, 16% tinham DMO entre -1 e -2,5 desvios padrão (DP) (**A**),<sup>38</sup> o risco de fratura é dose-dependente. Em homens usando até 2,5 mg de prednisona o risco de fratura vertebral foi de 1,55, aumentando para 5,18 com doses > 7,5 mg (**B**).<sup>39</sup> O aumento no risco de fratura é rápido após o início da terapia por corticosteroide, com aumento significativo no risco de fratura não vertebral nos primeiros três meses (**A**).<sup>40</sup>

### Recomendação

Consideramos para prevenção um  $T\text{-Score} \leq -1$  DP para homens. Consideramos para tratamento um  $T\text{-Score} \leq -1,8$  DP (**A**).<sup>38</sup>

## 10. A DENSITOMETRIA DEVE SER REALIZADA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES QUE INICIARÃO (PREVENÇÃO) OU QUE JÁ ESTEJAM EM USO (TRATAMENTO) DE GC?

Em estudo com uma população de crianças de 4–17 anos de um banco de dados britânico (37.562 em terapia com GC e 345.748 sem terapia com GC), os autores descreveram que as crianças que recebiam quatro ou mais cursos de GC sistêmicos tiveram OR para fratura de 1,32 (**A**).<sup>41</sup> Doses de prednisona  $\geq 0,16$  mg/kg/dia para crianças são consideradas osteopenizantes (**B**).<sup>42</sup>

Crianças com artrite idiopática juvenil utilizando dose de 0,62 mg/kg/dia de prednisona apresentam aumento do risco de fratura vertebral em um período de 2,6 anos (**B**).<sup>43</sup> Esses estudos são aqueles que apoiam a recomendação de que, quando a criança e o adolescente já se encontram em uso de GC, deve-se solicitar a DMO devido ao risco de fratura (**D**).<sup>37,44</sup> Nos casos em que a criança iniciará o uso crônico de GC, com base nas recomendações de adultos ou nas recomendações feitas para crianças e adolescentes com baixa massa óssea secundária a doenças sistêmicas (**D**),<sup>37</sup> recomenda-se a realização de DMO basal antes do uso do GC. Nesse sentido, as regiões a serem avaliadas em crianças e adolescentes são a coluna lombar e o corpo inteiro (neste último, deve-se excluir a cabeça) (**D**).<sup>37</sup> A região dos quadris, devido à grande variabilidade, não tem preferência nessa análise. A região de fêmur proximal não apresenta curva padrão para crianças e adolescentes. O  $Z\text{-Score}$  deve ser utilizado em crianças e adolescentes. A descrição do  $T\text{-Score}$  não deve aparecer nesse exame. Para crianças e adolescentes, deve-se empregar o termo “baixa massa óssea para a idade cronológica” quando o  $Z\text{-Score}$  for  $\leq -2,0$  DP. Os termos osteopenia e osteoporose não devem ser utilizados na faixa etária pediátrica com base apenas no critério densitométrico (**D**).<sup>37,44</sup> Em crianças com baixa estatura ou atraso puberal, a análise densitométrica para o cálculo do  $Z\text{-Score}$  deve ser fundamentada na idade estatural ou na idade óssea, e não na idade cronológica.

O diagnóstico de osteoporose na faixa etária pediátrica exige presença de história de fratura clínica (definida como pelo menos uma fratura de osso longo dos membros inferiores, pelo menos duas fraturas nos membros superiores ou uma fratura compressiva vertebral) associada ao uso de DMO (**D**).<sup>37,44</sup>

### Recomendação

A DMO deve ser realizada em crianças e adolescentes que iniciarão GC (prevenção) nas doses de prednisona  $\geq 0,16$  mg/kg/dia, já considerada osteopenizante (**B**),<sup>42</sup> e naqueles que já receberam quatro ou mais cursos de GC sistêmicos (**A**).<sup>41</sup>

A DMO deve ser realizada em crianças e adolescentes que estão fazendo uso (tratamento) de GC, com base nas recomendações de adultos, antes do uso e do controle, avaliando a coluna lombar e o corpo inteiro (excluindo-se a cabeça). Os termos osteopenia e osteoporose não devem ser utilizados na faixa etária pediátrica, e o escore utilizado deve ser o  $Z\text{-Score}$  em vez do  $T\text{-Score}$  (**D**).<sup>37</sup> O monitoramento deve ser feito com base no conteúdo mineral ósseo (CMO) e não na DMO, já que esta leva em consideração a área.

## 11. O ALENDRONATO/RISEDRONATO DEVE SER UTILIZADO PARA A PREVENÇÃO DE OPIG?

Os efeitos positivos dos bisfosfonatos na massa óssea de pacientes tratados com GC foram demonstrados em estudos clínicos (A).<sup>45,46</sup> Ao comparar o uso de alendronato (5 ou 10 mg/dia) com placebo (mantida a reposição de cálcio e de vitamina D), observa-se redução do RR de perda de massa óssea na coluna lombar com uso de alendronato de 35%, beneficiando uma em cada três pessoas tratadas por 48 semanas (NNT = 3, com 95% IC; 2–4). Entretanto, não há benefício na redução de fraturas vertebrais, chegando a NNT = 83 (mas com 95% IC variando de 23 até o infinito) (A).<sup>45</sup> O uso de alendronato 10 mg/dia por 72 semanas foi comparado ao uso de alfacalcidol 1 µg/dia e demonstrou aumento da massa óssea (ou redução do risco de perda de massa óssea), porém sem redução de fraturas vertebrais, chegando a NNT = 20, mas com 95% IC de 9 até infinito (A).<sup>47</sup>

O uso de risedronato 5 mg/dia por 48 semanas (mantida reposição de cálcio) levou à redução significativa do RR de perda de massa óssea na coluna lombar em homens e em mulheres pós-menopausadas, mas não nas pré-menopausadas. Houve redução de fraturas vertebrais, com benefício de uma a cada nove pessoas tratadas por 48 semanas (NNT = 9, com 95% IC; 5–55). Na dose de 2,5 mg/dia não houve benefício. Houve perda de 32% no segmento estudado, mas a avaliação foi feita por intenção de tratamento (A).<sup>46</sup>

Os efeitos desse grupo de drogas na redução de fraturas vertebrais também foram demonstrados em estudos controlados. Utilizando risedronato 5 mg/dia (mantido uso de cálcio e de vitamina D) houve redução na incidência de fraturas vertebrais após um ano de tratamento (A).<sup>48</sup>

Não existem trabalhos realizados com ibandronato em OPIG.

### Recomendação

O uso de alendronato (5 ou 10 mg/dia) aumenta a massa óssea, com benefício de uma a cada três pessoas tratadas por 48 semanas (A),<sup>45</sup> porém não há melhora na redução de fraturas de vértebras (A).<sup>45,47</sup>

O uso de risedronato 5 mg/dia (não na dose de 2,5 mg/dia) aumenta a massa óssea e reduz fraturas de vértebras em até 70% dos casos, com benefício de uma a cada nove pessoas tratadas por 48 semanas (A).<sup>46</sup>

## 12. O ALENDRONATO/RISEDRONATO DEVE SER UTILIZADO PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DE OPIG EM HOMENS?

Os efeitos benéficos do alendronato em homens em uso de GC foram avaliados em três subgrupos de indivíduos: placebo, 5 mg de alendronato para prevenção e 10 mg para tratamento. Após 48 semanas, houve aumento da DMO na coluna lombar de 3% (10 mg) e de 1,9% (5 mg), comparado à diminuição observada no grupo-placebo. No fêmur demonstrou-se aumento de 1% em ambos os grupos que usaram alendronato, e diminuição da DMO no grupo-placebo. Em relação às fraturas, houve redução não significativa nos dois grupos que usaram alendronato (1,4% e 2,1%) (A).<sup>45</sup>

O uso de alendronato nas doses de 5 ou 10 mg/dia por dois anos em homens também divididos em três grupos demonstrou aumento de massa óssea de 4,29% (5 mg) e 6,29% (10 mg) na coluna lombar. Em relação às fraturas, houve ocorrência de 6,8% no grupo-placebo e de 0,7% nos dois grupos com alendronato, mas essa redução não foi significativa. Mesmo em uso de alendronato 5 ou 10 mg/dia por até dois anos, não houve benefício significativo para redução do risco de fraturas, com NNT = 16, mas com 95% IC; 8 até infinito (B).<sup>49</sup>

Em relação ao risedronato, homens em uso de GC foram avaliados por um ano e divididos em três grupos: placebo, 2,5 mg de risedronato e 5 mg de risedronato. Observou-se aumento da DMO na coluna lombar de 2,1% (2,5 mg) e de 4,8% (5 mg) em comparação à diminuição no grupo-placebo. No fêmur, percebeu-se aumento da DMO de 2,1% somente no grupo que usou 5 mg de risedronato. No grupo que usou 2,5 mg houve estabilização da massa óssea. De forma interessante, houve redução significativa de 82,4% (95% IC; 36,6%–95,1%) no número de fraturas dos grupos em uso de risedronato 5 mg/dia por um ano (A).<sup>50</sup> Estudo utilizando esse mesmo bisfosfonato por 20 meses em homens distribuídos em três grupos idênticos ao estudo anterior levou à estabilização da massa óssea em ambos os grupos da intervenção, além de diminuição no grupo-placebo, tanto na coluna quanto no fêmur. Em relação a fraturas vertebrais e não vertebrais, não houve redução significativa (A).<sup>51</sup>

### Recomendação

O alendronato 5 ou 10 mg/dia pode ser utilizado para prevenção e tratamento de OPIG em homens, com benefício demonstrado na redução da massa óssea, mas sem redução de fraturas vertebrais (B).<sup>49</sup>

O uso de risedronato 5 mg/dia aumenta a massa óssea e reduz fraturas de vértebras em até 82,4% dos casos na população masculina (A).<sup>50</sup> Os bisfosfonatos não apresentam benefícios para fraturas não vertebrais, principalmente para fraturas de rádio (A).<sup>38</sup>

### 13. O ÁCIDO ZOLEDRÔNICO PODE SER UTILIZADO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OPIG?

O ácido zoledrônico é um bisfosfonato que, quando administrado por infusão intravenosa anual, aumenta a DMO e reduz a incidência de fraturas em mulheres na pós-menopausa após o primeiro ano de tratamento, com NNT = 18 (95% IC; 15–22) para fraturas vertebrais e NNT = 100 (95% IC; 63–245) para fraturas no quadril (A).<sup>51</sup> Essa medicação, se aplicada até 90 dias depois da cirurgia reparadora de fratura traumática de baixo impacto no quadril, reduz a mortalidade em pacientes com 50 anos ou mais (NNT = 26 com 95% IC; 15–92), além de reduzir o risco de novas fraturas (NNT = 22, com 95% IC; 14–54) (A).<sup>52</sup> Porém, esses resultados não podem ser transferidos para a população-alvo desta diretriz.

Comparou-se o ácido zoledrônico 5 mg/dose única com risedronato 5 mg/dia em indivíduos em uso de pelo menos 7,5 mg/dia de prednisolona ou equivalente por pelo menos 12 meses, mantendo ambos os grupos com reposição de cálcio e de vitamina D. A infusão endovenosa única de ácido zoledrônico foi superior ao risedronato tanto para a prevenção, em que foi 1,96% melhor (95% IC; 1,04–2,88, P = 0,0001), quanto para o tratamento da OPIG, sendo 1,36% melhor (95% IC; 0,67–2,05, P = 0,0001). Após seis e 12 meses de tratamento houve aumento significativo da DMO na coluna lombar e no quadril, tanto na cabeça femoral quanto no trocânter, porém sem redução significativa de novas fraturas. O ácido zoledrônico causou mais efeitos adversos que o risedronato, especialmente três dias após a infusão, incluindo sintomas de *influenza-like* (P = 0,0038) e *pirexia* (P = 0,0016). Efeitos adversos graves foram similares nos dois grupos (A).<sup>53</sup>

Como essa medicação é empregada uma vez ao ano, ela tem facilidade posológica e, dessa maneira, aumenta a aderência, principalmente naqueles pacientes que fazem uso de polifarmácia. Já foi demonstrado que a melhora da aderência está associada à redução do risco de fraturas (B).<sup>54</sup> Essa medicação é uma alternativa para ser utilizada nos indivíduos com distúrbios gastrointestinais que dificultem o uso de bisfosfonatos orais.

#### Recomendação

O ácido zoledrônico na dose de 5 mg em infusão endovenosa única pode ser utilizado para prevenção e tratamento da OPIG, com maior aumento da DMO tanto na coluna lombar quanto

no quadril quando comparado ao risedronato. Esse aumento, porém, não demonstrou redução significativa de novas fraturas (A).<sup>53</sup> A facilidade posológica aumenta a adesão ao tratamento, e isso se associa à redução de risco de fraturas (B).<sup>54</sup> Pode ser uma alternativa para indivíduos com distúrbios gastrointestinais e dificuldades no uso de bisfosfonatos orais.

### 14. A TERIPARATIDA DEVE SER UTILIZADA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OPIG?

Teriparatida, uma forma do hormônio das paratireoides obtida por técnica de DNA recombinante (PTH 1–34), é um agente anabólico que aumenta a função e reduz a apoptose dos osteoblastos e osteócitos, além de aumentar a diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos (D).<sup>55,56</sup> Por isso, em termos de fisiopatologia, a teriparatida é a droga ideal para o tratamento da OPIG, pois age estimulando a formação óssea, ação contrária àquela observada pelos GC nesse tecido.

Teriparatida na dose de 20 µg/dia subcutânea aumenta mais a DMO na coluna lombar que o alendronato via oral na dose de 10 mg/dia (P < 0,001). Ao final de 18 meses, o grupo tratado com teriparatida apresentou ganho significativamente maior da DMO na coluna (7,2%) que o grupo que recebeu alendronato (3,4%). Além disso, o grupo que recebeu teriparatida evoluiu com menor número de fraturas vertebrais que o grupo tratado com alendronato, tanto após 18 meses (NNT = 24, com 95% IC; 14–83) como após 36 meses de uso do medicamento (NNT = 21, com 95% IC; 12–89). O número de fraturas não vertebrais foi semelhante nos dois grupos (P = 0,36), tanto aos 18 meses como após 36 meses (P = 0,84) (A).<sup>57,58</sup> Comparando mulheres pós-menopausa, pré-menopausa e homens, o aumento da DMO na coluna foi significativamente maior nas mulheres pós-menopausa (7,8 vs. 3,7%, P < 0,001) nas mulheres na pré-menopausa (7,0 vs. 0,7%, P < 0,001) e homens (7,3 vs. 3,7%, P = 0,03) que receberam teriparatida comparado com alendronato (A).<sup>59</sup>

Fraturas vertebrais radiológicas ocorreram em apenas uma paciente na pós-menopausa com teriparatida e em 10 pacientes com alendronato (seis mulheres em pós-menopausa e quatro homens) (P = 0,004). Fraturas não vertebrais ocorreram em 12 pacientes com teriparatida (nove mulheres na pós-menopausa, duas na pré-menopausa e um homem) e em oito pacientes com alendronato (seis mulheres na pós-menopausa e dois homens) (P = 0,36) (A).<sup>59</sup>

#### Recomendação

A teriparatida 20 µg/dia via subcutânea deve ser considerada tanto para a prevenção como para o tratamento da OPIG, com aumento significativo da DMO e redução de fraturas vertebrais,

porém sem efeito comprovado nas fraturas não vertebrais (A).<sup>57</sup> Devido ao elevado custo da medicação, essa droga é recomendada na falha (nova fratura ou perda de massa óssea na vigência de bisfosfonato) ou contraindicação dos bisfosfonatos.

## 15. QUE VARIÁVEIS INDICAM PREVENÇÃO/TRATAMENTO DE OPIG EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA?

As recomendações que orientam o tratamento da OPIG com base na DMO em mulheres na pós-menopausa geralmente não se aplicam às mulheres na pré-menopausa, pois a relação entre massa óssea e fratura nas mulheres na pré-menopausa não é a mesma que nas mulheres na pós-menopausa. Outro aspecto a considerar é o fato de que fraturas podem ocorrer com DMO mais elevada em mulheres na pré-menopausa (D).<sup>60</sup>

Além disso, ciclos menstruais irregulares, sedentarismo, deficiência e/ou insuficiência de vitamina D e doença inflamatória de base são outros fatores relevantes que devem ser sempre considerados na avaliação das pacientes com OPIG na pré-menopausa. As deficiências hormonais devem ser identificadas e corrigidas, especialmente em mulheres com amenorreia (D).<sup>61</sup> Entretanto, recomenda-se cuidado nessa população, pelo risco de gestação, pois esses medicamentos podem atravessar a placenta e afetar o feto, e os efeitos pelo uso prolongado não estão bem estabelecidos nessa população (veja pergunta 18).

Há poucos estudos sobre prevenção de osteoporose em mulheres na pré-menopausa (A),<sup>62</sup> especialmente em OPIG. Os poucos trabalhos existentes estudaram populações pequenas e com seguimento de 18 meses, demonstrando benefício no uso de alendronato associado ao alfacalcidol (B).<sup>63</sup>

Ao comparar o uso por 18 meses de teriparatida 20 µg/dia com alendronato 10 mg/dia em mulheres na pré-menopausa, observou-se significativo aumento da DMO em uso de teriparatida (7% vs. 0,7%, com  $P < 0,001$ ) (A).<sup>59</sup> Alguns especialistas recomendam para essas pacientes a opção por bisfosfonatos de vida média mais curta, como risedronato, mas não existem trabalhos que comprovem tal recomendação.

As variáveis que devem ser levadas em conta em mulheres na pré-menopausa são: história prévia de fratura por fragilidade, risco de engravidar, dose e tempo de GC. As recomendações para prevenção e tratamento da OPIG do ACR em relação às mulheres em pré-menopausa são as seguintes (D):<sup>12</sup>

- Mulheres na pré-menopausa (sem risco de engravidar) e com história de fratura por fragilidade, com duração de terapia com GC entre um e três meses: bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) quando a dose de GC  $\geq 5$  mg/dia ou ácido zoledrônico quando prednisona

$\geq 7,5$  mg/dia. Se a duração de uso de GC for  $\geq 3$  meses, tanto bisfosfonatos (alendronato, risedronato e ácido zoledrônico) quanto teriparatida podem ser utilizados;

- Mulheres em pré-menopausa (com risco de engravidar) e fratura por fragilidade prévia, com duração de GC  $\geq 3$  meses: bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) ou teriparatida quando a dose de GC for  $\geq 7,5$  mg/dia.

### Recomendação

Intervenções não farmacológicas, como manter atividade física regular, evitar tabaco e álcool devem ser recomendadas, mesmo ainda sem evidência comprovada para OPIG. Suplementos de cálcio e vitamina D devem ser considerados devido à diminuição da absorção de cálcio intestinal pelo uso de GC (D).<sup>10</sup> Há poucos estudos sobre tratamento de OPIG em mulheres na pré-menopausa, todos com populações pequenas, com benefício no uso de teriparatida (A).<sup>59</sup> Deve-se ter cuidado especial no uso de bisfosfonatos para mulheres com risco de engravidar.

## 16. QUANDO INDICAR O USO DE BISFOSFONATOS NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA OPIG EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA?

Existe um corpo de evidências publicadas em relação à eficácia e à segurança do uso dos bisfosfonatos na prevenção e no tratamento da OPIG, porém poucas mulheres na pré-menopausa foram incluídas nos ensaios clínicos. Os grandes ensaios clínicos de prevenção da OPIG com uso de alendronato e risedronato demonstraram que a eficácia desses bisfosfonatos na prevenção da perda óssea, nas mulheres na pré-menopausa, é similar quando comparada à população total dos estudos (A).<sup>45,46,64</sup>

Em estudo recente, o ácido zoledrônico também demonstrou eficácia na prevenção e no tratamento da OPIG, quando comparado ao risedronato. Neste estudo, além de homens, foram incluídas 185 mulheres (67 na pré-menopausa) no grupo do ácido zoledrônico e 183 mulheres (66 na pré-menopausa) no grupo do risedronato. Não houve diferença significativa de resposta entre as mulheres em pré- e pós-menopausa (A).<sup>53</sup>

### Recomendação

Embora não existam ensaios clínicos com bisfosfonatos desenhados especificamente para mulheres na pré-menopausa como objetivo primário do tratamento, há uma análise de subgrupos que sugere o uso dos bisfosfonatos na prevenção e no tratamento dessas pacientes (A),<sup>53</sup> porém deve-se ter cuidado em mulheres com risco de gravidez.

## 17. QUANDO INDICAR O USO DA TERIPARATIDA NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA OPIG EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA?

Em ensaio clínico recente foram observados benefícios da teriparatida na prevenção da OPIG em mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa, quando comparada ao alendronato (A).<sup>57</sup> Comparando-se os resultados terapêuticos da teriparatida com o alendronato em pacientes com OPIG, o aumento da DMO na coluna lombar foi significativamente maior no grupo teriparatida, tanto para mulheres na pré-menopausa (7,0 vs. 0,7%) quanto nas mulheres na pós-menopausa (7,8 vs. 3,7%). Nas mulheres na pré-menopausa as fraturas foram infrequentes tanto para o grupo da teriparatida quanto para o grupo do alendronato (A).<sup>59</sup>

### Recomendação

Não existem ensaios clínicos desenhados com o objetivo primário de avaliar a ação da teriparatida em mulheres na pré-menopausa para prevenção e tratamento da OPIG, porém análises de subgrupos de pacientes tratadas nessas condições demonstraram que as fraturas são infrequentes tanto para o grupo da teriparatida quanto para o grupo do alendronato (A).<sup>59</sup>

## 18. OS BISFOSFONATOS PODEM TRAZER MALEFÍCIOS NA GESTAÇÃO?

Estudos em animais confirmaram a passagem transplacentária dos bisfosfonatos (alendronato). Sintomas maternos como tremores, letargia, dispneia e fâlcia muscular uterina no parto foram atribuídos à hipocalcemia observada no sangue materno desses animais no final da gestação (D).<sup>65</sup> Baixo peso e mortes fetais também foram observados (D).<sup>66</sup> Nos fetos, a redução do comprimento e a área seccional da diáfise dos ossos longos também foram significativas quando comparadas ao grupo-controle (D).<sup>65</sup>

Em humanos, porém, não existe evidência científica consistente sobre os riscos da utilização dessas drogas na gestação. Séries de casos relatados de uso de bisfosfonatos na gestação não encontraram malformações congênitas (C).<sup>67,68</sup> Entretanto, relatos de pacientes que utilizaram pamidronato e ácido zoledrônico, em dois casos de hipercalcemia de malignidade (C)<sup>69-71</sup> e um caso de mãe com osteogênese imperfeita, reportaram hipocalcemia fetal assintomática com reversão espontânea em até 11 dias de vida (C).<sup>71</sup> Especula-se que esse evento poderia ser um efeito direto do bisfosfonato, ou supressão do PTH fetal pela hipercalcemia materna nos casos de neoplasias.

Em mulheres expostas a bisfosfonatos previamente à gestação não foram observados eventos adversos (C).<sup>67,68</sup> Um estudo que avaliou 24 mulheres que utilizaram alendronato até três semanas antes da gravidez, no entanto, evidenciou maior prevalência de baixo peso fetal, prematuridade e maior taxa de abortos espontâneos que no grupo-controle (C).<sup>68</sup> Entretanto, esses resultados são altamente questionáveis, porque as mulheres do estudo apresentavam doenças autoimunes e 13 delas utilizavam GC no momento da gestação, fatores que sabidamente estão associados à ocorrência desses desfechos gestacionais desfavoráveis.

Mulheres expostas aos bisfosfonatos, antes ou durante a gravidez, não apresentaram quaisquer anormalidades ósseas ou outras malformações congênitas nos bebês (D).<sup>72</sup> De forma similar, parece que o uso de bisfosfonatos, antes da concepção e no primeiro trimestre da gestação, pode não representar risco fetal substancial (B).<sup>73</sup>

### Recomendação

Dada a ausência de evidências acerca da segurança dos bisfosfonatos na gestação, essas drogas devem ser utilizadas somente em casos específicos e com cautela.

## 19. OS BISFOSFONATOS PODEM TRAZER MALEFÍCIOS DURANTE A LACTAÇÃO?

Em relação à segurança dos bisfosfonatos na lactação, existem ainda menos estudos e relatos de casos. Embora grave hipocalcemia materna tenha sido observada em bovinos (D),<sup>74</sup> não há relatos semelhantes em humanos. Um relato de caso na literatura de uma mulher com síndrome dolorosa regional complexa, que utilizou pamidronato IV por seis meses durante a lactação, sugere que a passagem da droga para o leite materno é desprezível, sendo, portanto, uma opção segura nesses casos (C).<sup>67</sup> No entanto, não há evidência consistente confirmando tal achado.

### Recomendação

Atualmente, existe pouca evidência para a segurança dos bisfosfonatos em idade fértil, gravidez e lactação. Quando confrontado com essas situações, o médico deve pesar os riscos e benefícios do uso terapêutico de bisfosfonatos.

## 20. QUANTO TEMPO ANTES DA GRAVIDEZ OS BISFOSFONATOS DEVEM SER SUSPENSOS?

Não há estudos que respondam a essa questão adequadamente. Nos relatos de casos não foram referidos efeitos deletérios em

casos de mulheres que interromperam o uso dessas drogas no momento do diagnóstico da gestação (**D**).<sup>65</sup> Um autor sugere que talvez 6–12 meses antes da gravidez seria tempo de suspensão mais seguro.

### Recomendação

Na ausência de estudos que estabeleçam um período de tempo seguro para a suspensão dos bisfosfonatos, seu uso deve ser interrompido o mais precocemente possível antes da gravidez.

## 21. QUANDO INDICAR O USO DE BISFOSFONATOS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OPIG EM CRIANÇAS?

Não há um nível de *Z-Score* que indique iniciar cálcio e vitamina D na OPIG. Essa reposição deve ser feita no início da corticoterapia. O valor de *Z-Score* que indica bisfosfonatos é  $\leq -2,0$  DP (**D**).<sup>37,44,75</sup>

O cálcio isolado não tem efeito no tratamento da OPIG (**A**).<sup>62</sup> O uso de cálcio e de vitamina D, entretanto, é indicado nesses casos (**B**)<sup>76</sup> (**D**).<sup>77</sup>

Os bisfosfonatos não estão liberados para crianças, embora sejam usados na prática diária em centros especializados. Anticoncepção é indicada em meninas em idade fértil. Há os que acreditam que os bisfosfonatos têm benefício em relação ao risco (**B**)<sup>76,78–81</sup> (**D**).<sup>82</sup> Esses medicamentos não são usados para a prevenção de OPIG em crianças e em adolescentes (**B**).<sup>76</sup> Suas indicações em crianças e em adolescentes para tratamento da OPIG são: falha terapêutica com doses máximas de vitamina D e cálcio, intolerância ou contraindicação a essas medicações e presença de fratura (**B**)<sup>76,78–81</sup> (**D**).<sup>82</sup>

### Recomendação

O tratamento de OPIG em crianças deve ser feito com uso de cálcio e de vitamina D (**B**).<sup>76</sup> Na presença de falha terapêutica com doses máximas de vitamina D e cálcio, intolerância ou contraindicação a essas medicações e presença de fratura, deve-se utilizar bisfosfonatos (**B**),<sup>78</sup> com especial atenção à anticoncepção para as meninas.

## 22. QUANDO INDICAR O USO DE TERIPARATIDA PARA TRATAMENTO DE OPIG EM CRIANÇAS?

Não há evidência para indicação de teriparatida para o tratamento de OPIG em crianças e adolescentes. Estudos demonstram risco de desenvolvimento de tumores ósseos em modelos animais tratados com essa medicação. Portanto, na faixa etária pediátrica, com a cartilagem de crescimento ainda

aberta, poderia haver risco potencial aumentado, sendo então contraindicada nesses pacientes.

### Recomendação

Recomenda-se a não utilização de teriparatida para o tratamento de OPIG em crianças e em adolescentes.

### CONFLITO DE INTERESSE

Pereira RMR: Recebeu financiamento para pesquisa clínica patrocinada pelas empresas Novartis, Ely Lilly e Servier.

Zerbini CAF: Recebeu reembolso por comparecimento em simpósio patrocinado pelas empresas Pfizer, Sanofi-Aventis e Servier; recebeu honorários por participação em conferências ou palestras patrocinadas pelas empresas Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier e Roche; recebeu financiamento para pesquisa patrocinada pelas empresas Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Roche, MSD, Ely Lilly, Amgen, Novartis, Aché; recebeu honorários para consultoria das empresas Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier e MSD. Danowski J: Recebeu honorários por participação em palestra patrocinada pelas empresas Sanofi-Aventis, Ely Lilly e Novartis; recebeu honorários para pesquisa patrocinada pelas empresas Sanofi-Aventis, Ely Lilly e Novartis; recebeu honorários por organizar atividade de ensino.

Terreri MT: Recebeu reembolso por participação em congressos e conferências patrocinados pelas empresas Pfizer e Roche; recebeu honorários para organizar programas educativos patrocinados pelas empresas Eurofarma e Novartis.

Weingril P: Recebeu honorários por apresentação, conferência ou palestra patrocinadas pela empresa Servier; é membro do *Advisory Board* da empresa MSD; recebeu honorários para participar de congressos patrocinados pelas empresas Abbott, Pfizer, Servier e Roche.

Plapler PG: Recebeu honorários por participação em eventos, por ministrar aulas, realizar pesquisa clínica, participar de comitê consultor e realizar redação de textos científicos patrocinados pelas empresas Aché, Ely Lilly, SEM, GSK, MSD, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier e Zodiac.

Radominski S: Recebeu honorários por participação em conferências ou palestras patrocinadas pelas empresas Novartis, Sanofi-Aventis, Ely Lilly e Roche.

Szejnfeld VL: Recebeu reembolso por comparecimento em simpósio patrocinado pelas empresas Sanofi-Aventis e Novartis; recebeu honorários por participação em conferências ou palestras patrocinadas pelas empresas Sanofi-Aventis e Novartis; recebeu honorários para consultoria da empresa Sanofi-Aventis.

Os demais autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

## REFERENCES

## REFERÊNCIAS

- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996; 313(7053):344–6.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13(10):777–87.
- Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J* 2006; 53(1):27–34.
- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11):3224–9.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8):1487–94.
- Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7):1496–503.
- Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med* 2003; 163(21):2619–24.
- Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, Laan RF, Struijs A, van Staa TP *et al.* Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(3):324–5.
- National Osteoporosis Society & Royal College of Physicians guidelines working group for Bone and Tooth Society. Glucocorticoid-induced Osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London, Royal College of Physicians, 2002.
- Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY *et al.* Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17(1):8–19.
- Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M *et al.* Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23(2):105–9.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(11):1515–26.
- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Pocock N, Eisman J. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328(24):1747–52.
- Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, Halim AG, Soehardy Z, Rahimah I *et al.* A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35(12):2344–7.
- Poulos P, Adachi JD. Guidelines for the prevention and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(Suppl. 21):S79–S86.
- Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15(4):301–10.
- Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P *et al.* Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2000; 15(9):1818–24.
- de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004; 15(8):589–602.
- Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004; 24(2):63–70.
- Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000952.

- Doutora em Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP
  - Doutor em Reumatologia, FMUSP; Médico do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário, Universidade Federal da Bahia – UFBA
  - Doutora em Reumatologia, FMUSP; Professora Orientadora do Programa de Pós-graduação, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – UnB
  - Doutor em Reumatologia, FMUSP; Médico-Assistente do Hospital Heliópolis
  - Médico, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC; Médico Colaborador da Reumatologia do Hospital das Clínicas, HC-FMUSP
  - Doutora; Associação Médica de Brasília – AMBr
  - Doutor em Reumatologia; Hospital Israelita Albert Sabin
  - Doutor em Clínica Médica, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp; Professor Titular, Unicamp; Professor Titular, Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas
  - Doutora em Reumatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
  - Doutora em Reumatologia, FMUSP; Médica-Assistente do Hospital Geral de Fortaleza; Professora-Assistente de Medicina, Universidade de Fortaleza – Unifor
  - Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, FMUSP; Doutora em Pediatria, Albert-Ludwigs Universität Freiburg; Professora-Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, FMUSP
  - Doutora em Ortopedia e Traumatologia, FMUSP; Médica-Assistente do Instituto de Ortopedia e Traumatologia, HC-FMUSP
  - Doutor em Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Joinville – Univille
  - Doutora em Medicina, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, FMUSP; Diretora da Divisão de Medicina Física do Instituto de Ortopedia e Traumatologia, HC-FMUSP; Médica do Hospital do Coração – HCor
  - Doutor em Reumatologia, Universidade Federal do Paraná – UFPR
  - Doutora em Reumatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSA
  - Doutora em Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp; Professora-Adjunta, Unifesp
  - MD; Associação Médica Brasileira – AMB
- Correspondência para: Rosa M. R. Pereira. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Reumatologia. Av. Dr. Arnaldo 455, 3 andar, sala 3105. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-903. E-mail: rosamariarp@yahoo.com

21. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996; 125(12):961–8.
22. Jensen J, Christiansen C, Rødbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985; 313(16):973–5.
23. Korkor AB, Eastwood D, Bretzmann C. Effects of gender, alcohol, smoking, and dairy consumption on bone mass in Wisconsin adolescents. *WMJ* 2009; 108(4):181–8.
24. Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA *et al.* Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2008; 23(9):1477–85.
25. Pongchaiyakul C, Nguyen TV, Kosulwat V, Rojroongwasinkul N, Charoenkiatkul S, Eisman JA *et al.* Effects of physical activity and dietary calcium intake on bone mineral density and osteoporosis risk in a rural Thai population. *Osteoporos Int* 2004; 15(10):807–13.
26. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA *et al.* Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7):744–51.
27. Morin S, Tsang JF, Leslie WD. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos Int* 2009; 20(3):363–70.
28. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003; 9(6):544–64.
29. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(11):1985–96.
30. Schmitt NM, Schmitt J, Dören M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. An update. *Maturitas* 2009; 63(1):34–8.
31. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG *et al.* Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2):CD007146.
32. Maricic M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: treatment options and guidelines. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3(1):25–9.
33. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(10):1082–90.
34. Newman ED, Matzko CK, Olenginski TP, Perruquet JL, Harrington TM, Maloney-Saxon G *et al.* Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. *Osteoporos Int* 2006; 17(9):1428–34.
35. de Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwiderman AH, Kroon HM, Pauwels EK *et al.* Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4):1066–76.
36. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S *et al.* High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39(2):253–9.
37. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML *et al.* International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008; 43(6):1115–21.
38. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(4):242–7.
39. Cruse LM, Valeriano J, Vasey FB, Carter JD. Prevalence of evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(5):221–5.
40. Van Staa, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fracture. *J Bone Min Res* 15; 6:2000.
41. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003; 18(5):913–8.
42. Blodgett FM, Burgin L, Iezzoni D, Gribetz D, Talbot NB. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *N Engl J Med* 1956; 254(14):636–41.
43. Varonos S, Ansell BM, Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int* 1987; 41(2):75–8.
44. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM *et al.* Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11(1):75–91.
45. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S *et al.* Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339(5):292–9.
46. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M *et al.* Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11):2309–18.
47. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM *et al.* Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355(7):675–84.
48. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF *et al.* Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67(4):277–85.
49. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E *et al.* Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1):202–11.
50. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M *et al.* Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11):2309–18.

51. 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(18):1809–22.
52. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C *et al.* Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799–809.
53. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY *et al.* Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9671):1253–63.
54. Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. The potential effects on fracture outcomes of improvements in persistence and compliance with bisphosphonates. *QJM* 2009; 102(1):35–42.
55. Lau AN, Adachi JD. Role of teriparatide in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6:497–503.
56. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357(9):905–16.
57. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA *et al.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2028–39.
58. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K *et al.* Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60(11):3346–55.
59. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M *et al.* Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporosis Int* 2009; 20(12):2095–104.
60. Maricic M, Gluck O. Densitometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Densitometry* 2004; 7(4):359–63.
61. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003; 2(4):224–8.
62. Winzenberg T, Oldenburg B, Frendin S, De Wit L, Riley M, Jones G. The effect on behavior and bone mineral density of individualized bone mineral density feedback and educational interventions in premenopausal women: a randomized controlled trial [NCT00273260]. *BMC Public Health* 2006; 6–12.
63. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2008; 35(11):2249–54.
64. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R *et al.* Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337(6):382–7.
65. Patlas N, Golomb G, Yaffé P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60(2):68–73.
66. Minsker DH, Manson JM, Peter CP. Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 121(2):217–23.
67. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2017–20.
68. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006; 22(4):578–9.
69. Dunlop DJ, Soukop M, McEwan HP. Antenatal administration of aminopropylidene diphosphonate. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(11):955.
70. Illidge TM, Hussey M, Godden CW. Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8(4):257–8.
71. Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res* 2004; 19(10):1742–5.
72. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(12):1146–8.
73. Levy S, Fayed I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D *et al.* Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009; 44(3):428–30.
74. Yarrington JT, Capen CC, Black HE, Re R, Potts JT Jr, Geho WB. Experimental parturient hypocalcemia in cows following prepartal chemical inhibition of bone resorption. *Am J Pathol* 1976; 83(3):569–88.
75. Bianchi ML. How to manage osteoporosis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(6):991–1005.
76. Brown JJ, Zacharin MR. Attempted randomized controlled trial of pamidronate versus calcium and calcitriol supplements for management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2005; 41(11):580–2.
77. Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick H, Borte M. Diagnosis, prophylaxis and therapy of osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis: consensus statement of the German Association for Pediatric Rheumatology. *Z Rheumatol* 2007; 66(5):434–40.
78. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A *et al.* Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9):1960–6.
79. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoids treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(6):813–8.
80. Noguera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villarronga M *et al.* Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoids-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(4):529–36.
81. Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2006; 91(9):753–61.
82. Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003; 39(2):88–92.