Osteoporose: quem tratar e quando pausar o tratamento

Cynthia Maria Alvares Brandão[1]

1. Consultora médica em Osteometabolismo do Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil.

O diagnóstico de osteoporose é rotineiramente feito por meio do exame de densitometria óssea por DXA (*dual x-ray absorptiometry*), de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Nas mulheres pós-menopausadas, a densidade mineral óssea baixa, relativa a um *T-score* ≤ (-2,5) em qualquer sítio ósseo analisado, caracteriza osteoporose. O diagnóstico também pode ser clínico, se houver antecedente de fratura por fragilidade em fêmur (independentemente da densitometria) ou em vértebras, quadril, rádio ou úmero proximal (em pacientes com osteopenia).[1]

Para quem indicar tratamento?

As pacientes com diagnóstico de osteoporose têm indicação de receber tratamento medicamentoso, cujo maior objetivo é a prevenção de fraturas. Dados acumulados nos últimos 20 anos mostram reduções muito significativas no risco de fraturas e de novas fraturas, com a terapêutica disponível, sejam drogas antirreabsortivas ou anabólicas. Essas drogas apresentam eficácia comprovada, com redução de risco em torno de 60%-70% para fraturas vertebrais, 75%-95% para múltiplas fraturas vertebrais, 40%-50% para fraturas de quadril e de 20%-35% para fraturas não vertebrais.[2]

Um enorme contingente de pacientes na pós-menopausa apresenta osteopenia na densitometria óssea e nega antecedentes de fraturas. Para essa população de mulheres osteopênicas, a decisão de iniciar tratamento torna-se um desafio, sendo necessário categorizar o risco de fratura para identificar nesse grupo as pacientes que se beneficiariam da intervenção terapêutica.

Segundo recentes diretrizes,[3-6] a **estratificação do risco de fratura,** ou seja, o cálculo do risco absoluto de fratura para os próximos anos, de cada paciente individualmente, deve orientar a indicação de tratamento e inclusive a seleção do medicamento a ser inicialmente prescrito. A estratificação do risco de futuras fraturas osteoporóticas, em mulheres pós-menopausadas, pode ser determinada usando a ferramenta FRAX, um modelo de predição de risco desenvolvido pela Universidade de Sheffield (www.shef.ac.uk/FRAX), nos mesmos moldes do escore de Framingham para avaliar risco cardiovascular. A calculadora FRAX foi validada em várias coortes independentes e calibrada para os dados epidemiológicos de fratura e morte em mais de 60 países, cobrindo cerca de 80% da população mundial em risco.[7]

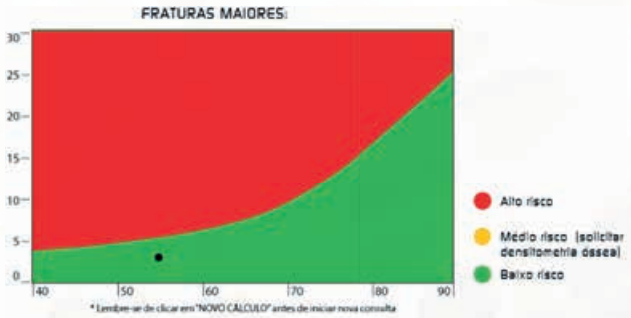
O FRAX Brasil, baseado em estudos brasileiros de risco de fratura, está disponível no *site* da Abrasso (Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo): https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora. Essa calculadora considera vários fatores clínicos de risco, como idade, sexo, raça, índice de massa corporal (IMC), antecedente pessoal de fratura, antecedente de fratura de quadril em pai ou mãe, tabagismo atual, abuso de álcool, uso crônico de glicocorticoides e presença de comorbidades, como doenças inflamatórias crônicas. O valor absoluto da densidade mineral óssea do colo femoral pode ser incluído, quando disponível. Os resultados do FRAX, com ou sem a medida da densidade mineral óssea, mostram a probabilidade em 10 anos de uma fratura osteoporótica maior (MOF – fratura clínica de vértebra, rádio, úmero proximal e quadril) ou de uma fratura de quadril isolada.

O limiar de risco que sugere intervenção terapêutica adotado no Brasil é o mesmo utilizado em vários países europeus onde o acesso à densitometria óssea também é limitado. A metodologia foi elaborada pelo *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG/UK) e compara o risco da paciente com a probabilidade de fratura de uma mulher da mesma idade, IMC e raça que tenha tido uma fratura prévia por fragilidade. A figura 1 mostra exemplos hipotéticos da calculadora FRAX associada à metodologia NOGG/UK.

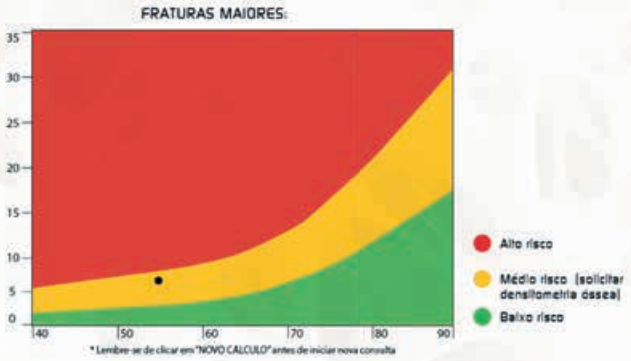
Os indivíduos com antecedente de fratura osteoporótica apresentam o dobro do risco de nova fratura nos anos subsequentes, e o risco é particularmente elevado no primeiro ano, com pouca influência da idade e da densidade mineral óssea. Esse é o grupo populacional que mais se beneficia com o tratamento da osteoporose. O aumento agudo do risco de refratura imediatamente após uma MOF pode ser minimizado por intervenção terapêutica; dessa forma, o início imediato de tratamento nesses pacientes ditos como de muito alto risco ou com **risco iminente de fratura** deve ser imperativo.[8,9] A causa desse aumento agudo no risco de fratura após uma fratura índice pode estar associado a imobilização, diminuição da atividade física e alterações na coordenação motora e equilíbrio.[10]

Para melhor estratificação de risco, mulheres osteoporóticas ou com osteopenia associada a fatores clínicos, em especial com idade > 70 anos ou em uso de corticosteroides, devem ter a coluna torácica e lombar avaliadas para rastreamento ativo de fraturas vertebrais assintomáticas. Essa pesquisa pode ser feita por meio de radiografia convencional ou pelo emprego do VFA (*Vertebral Fracture Assessment*), um *software* do densitômetro que permite a visualização da coluna lateral e a avaliação qualitativa da altura dos corpos vertebrais no momento do exame de densitometria óssea.

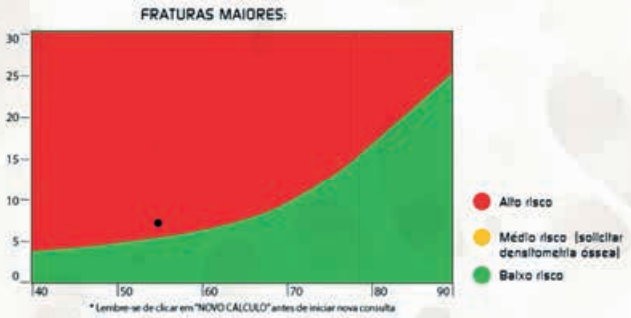
Outra inovação trazida pelas diretrizes mais recentes, além da **estratificação do risco de fratura** e da identificação da paciente com **risco iminente de fratura**, é a demonstração de que o uso inicial de anabólicos no tratamento da osteoporose, em comparação aos antirreabsortivos, traz uma redução de risco mais rápida e maior, alterando as estratégias terapêuticas anteriormente propostas, em particular para indivíduos com muito alto risco de fratura (Figura 2).



a) Paciente de 54 anos, osteopênica, sem outros fatores de risco



b) Paciente de 54 anos, com fratura vertebral, sem densitometria óssea



c) Paciente de 54 anos, osteopênica, com fratura vertebral

Figura 1. Simulações de cálculo do risco de uma fratura osteoporótica maior pelo FRAX/NOGG

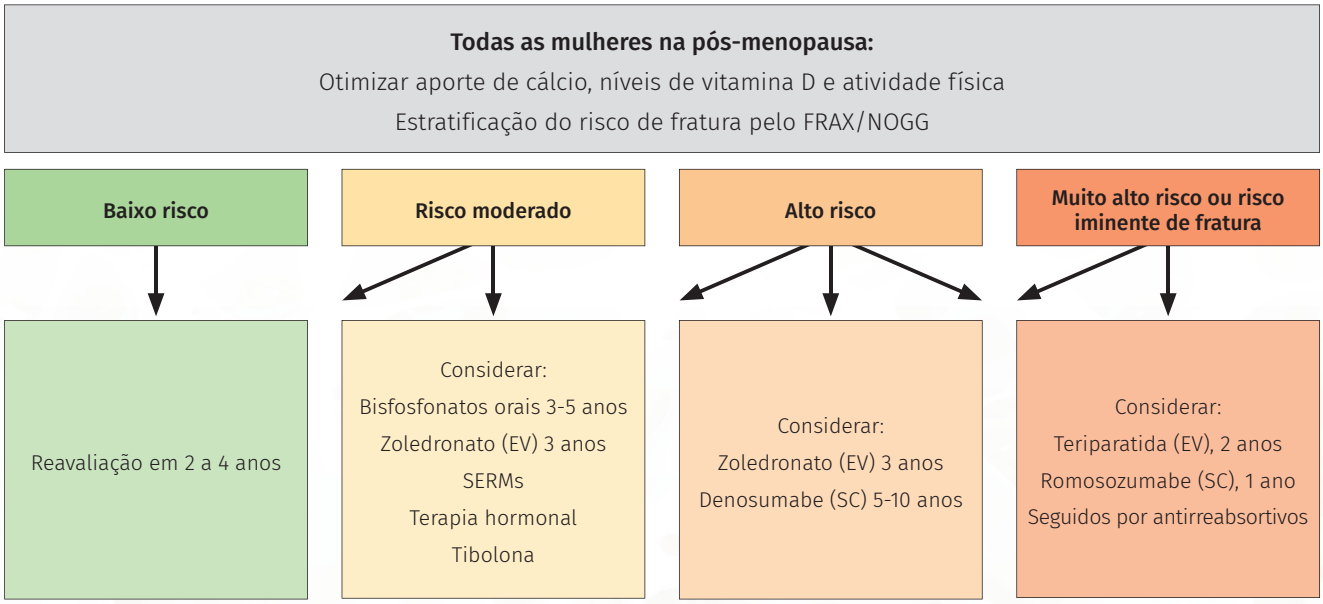


Figura 2. Diagrama simplificado para tratamento da osteoporose pós-menopausa

Quando pausar o tratamento?

Dados de literatura correlacionando eficácia antifratura e eventos adversos sugerem que utilizemos inicialmente os bisfosfonatos orais por três a cinco anos e o zoledronato, em doses anuais, por três anos. Após esse período, a paciente deve ser reavaliada para se considerar a possibilidade de suspensão da droga *se houver baixo risco*, ou seja, sem risco imediato de fratura, com *T-score* atual > (-2,5), sem antecedente de fraturas osteoporóticas. Nesse grupo de pacientes, poderíamos realizar uma pausa (*drug holiday)* por um período variável, na dependência de surgirem novos fatores de risco ou perda de massa óssea observada na densitometria. Não se justifica a suspensão do tratamento em pacientes com alto risco de fratura, com *T-score* ≤ (-2,5), ou com fratura prévia, usuárias crônicas de glicocorticoides, ou com histórico de quedas frequentes. O tratamento deve ser mantido enquanto os benefícios esperados superarem os riscos potenciais.[11]

A duração ideal da pausa da terapia com bisfosfonatos não está estabelecida e varia dependendo das características da droga usada e da própria paciente. A afinidade de ligação ao osso é maior com o zoledronato, seguido pelo alendronato, e menor com o risedronato; portanto, espera-se que a pausa possa ser mais longa após tratamento com zoledronato e mais curta com risedronato. A retomada do tratamento deve ser feita se ocorrer fratura ou perda significativa de densidade mineral óssea. O aumento dos marcadores de reabsorção óssea (por exemplo, telopeptídeos C-terminais, telopeptídeo C-terminal (CTx) sérico) para níveis de pré-tratamento também podem indicar aumento do risco de fraturas, mas esse parâmetro não se aplica às pacientes com osteoporose que apresentavam marcadores de reabsorção óssea baixos antes do início do tratamento.[12]

Quanto ao denosumabe, anticorpo monoclonal anti-RANK-L (Prolia®, Amgen), a medicação deve ser usada até o paciente reduzir seu alto risco de fratura, em doses subcutâneas semestrais, com reavaliação após esse período. Os pacientes de alto risco devem permanecer em tratamento por maior período de tempo. A extensão do estudo FREEDOM mostrou a segurança do uso até 10 anos, com aumento progressivo da densidade mineral óssea e baixa incidência de complicações, como fraturas atípicas ou osteonecrose de mandíbula.[13] De modo oposto aos bisfosfonatos, o denosumabe não permanece incorporado ao tecido ósseo e sua ação cessa totalmente cerca de seis meses após a última dose. Por essa razão, não se devem fazer pausas ou *drug holiday* durante o tratamento com denosumabe. A partir de 2016, começaram a surgir relatos de fraturas vertebrais múltiplas em usuários de denosumabe, após a interrupção da droga, relacionadas a elevada remodelação e perda óssea rápida. Com base nesses dados, as pacientes com alto risco de fraturas, após três a cinco anos de denosumabe, devem ser reavaliadas para permanecer em uso da droga por período maior de tempo ou receber terapia oral ou endovenosa com bisfosfonatos para evitar o rebote da remodelação óssea. As pacientes com baixo risco de fratura após tratamento com denosumabe podem receber bisfosfonatos orais ou mesmo um SERM, para evitar a alta remodelação e preservar o ganho de massa óssea obtido. Até o momento, não há consenso de qual o melhor esquema terapêutico com bisfosfonatos a ser usado após a interrupção do denosumabe, para a prevenção da perda rápida de osso.[14]

Os anabólicos disponíveis no Brasil – a teriparatida (Forteo®, Eli Lilly) e o recém-lançado romosozumabe (Evenity®, Amgen), anticorpo monoclonal antiesclerotina – apresentam prazos estabelecidos de uso de dois e um ano, respectivamente. A seguir, a paciente deve receber medicação antirreabsortiva, denosumabe ou bisfosfonatos para impedir a perda da massa óssea adquirida durante o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int. 2014;25(5):1439-43. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z
2. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1623-30. doi: 10.1210/jc.2019-00192
3. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048
4. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. Endocr Pract. 2020;26 Suppl 1:1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
5. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3
6. Radominsk SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Reumatol. 2017;57 Supl 2:S452-66. doi: 10.1016/j.rbre.2017.07.001
7. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: a report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. Arch Osteoporos. 2016;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z
8. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024
9. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int. 2017;28(3):775-80. doi: 10.1007/s00198-016-3868-0
10. van Helden S, Wyers CE, Dagnelie PC, van Dongen MC, Willems G, Brink PR, et al. Risk of falling in patients with a recent fracture. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:55. doi: 10.1186/1471-2474-8-55
11. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med. 2013;126(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023
12. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2016. Endocr Pract. 2016;22 Suppl 4:1-42. doi: 10.4158/EP161435.GL
13. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7):513-23. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9
14. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. Bone. 2017;105:11-7. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003