

Osteoporose

César Eduardo Fernandes
cesar.fernandes@fmabc.br



Faculdade de
Medicina do ABC
(Santo André/SP)

DECLARAÇÃO DO POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE

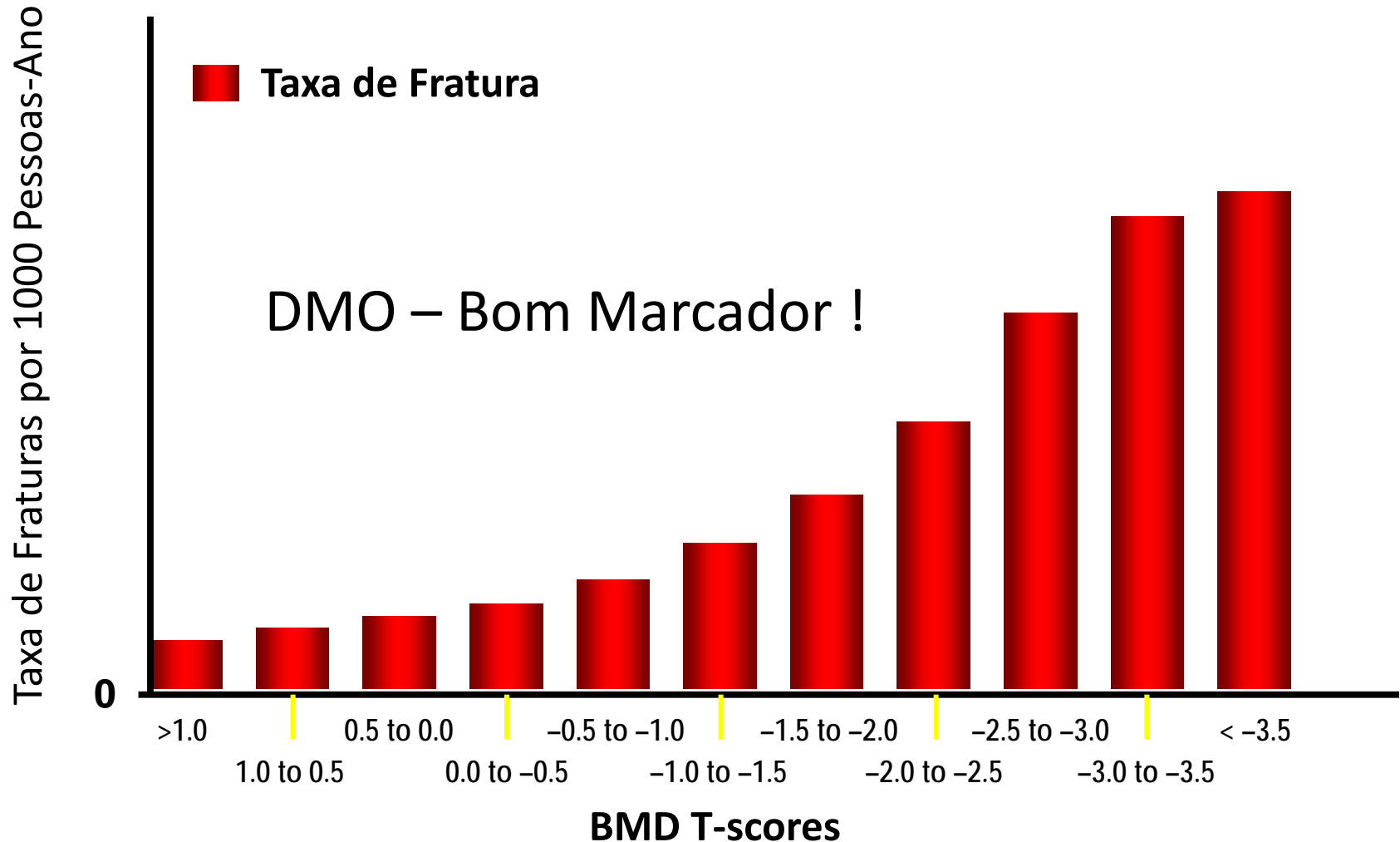
- Apresentações - Como palestrante convidado participo dos eventos da ACHE, AMGEN, BAYER, LIBBS, SANOFI.
 - Consultoria - Como membro de Advisory Boards participo de reuniões com ACHE, AMGEN, APSEN, BAYER, LIBBS, SANDOZ, SANOFI.
 - **Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.**
-
- **Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opinião e a liberdade de expressão.**

Dicas práticas no tratamento da osteoporose

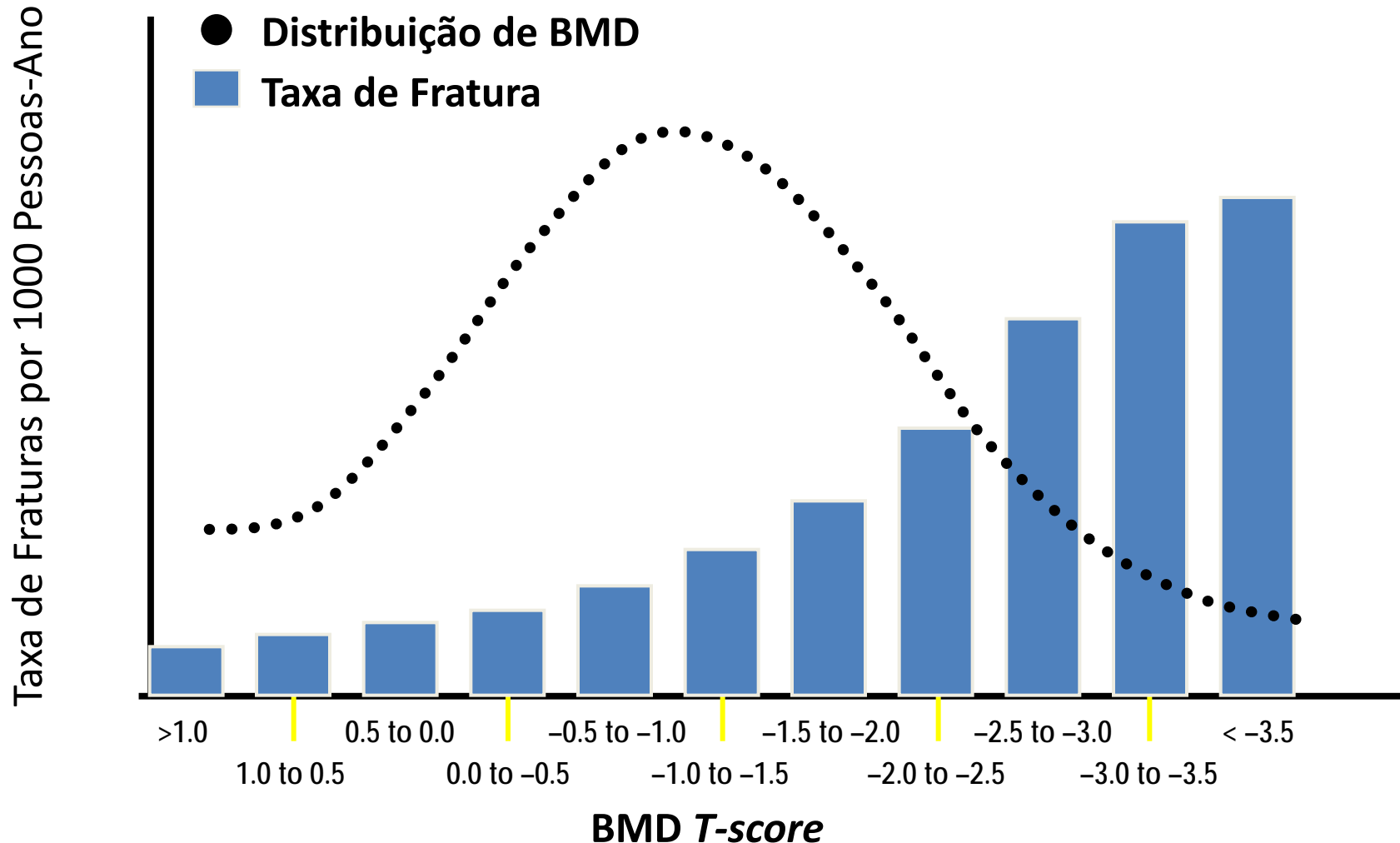
- **Identificar as pacientes de risco** para fraturas de fragilidade que precisam de tratamento medicamentos.
- **Conhecer** o elenco de medicações disponíveis
- **Conhecer** as indicações e as peculiaridades de cada uma delas, incluindo:
 - O mecanismo de ação e a eficácia conhecida,
 - O tempo de uso,
 - Os eventos adversos de curto e de longo prazo.
- **Conhecer** o perfil das pacientes para saber qual a medicação mais apropriada no momento de vida que se encontra, suas comorbidades e sua possível aderência.

Diagnóstico e avaliação do risco de fratura

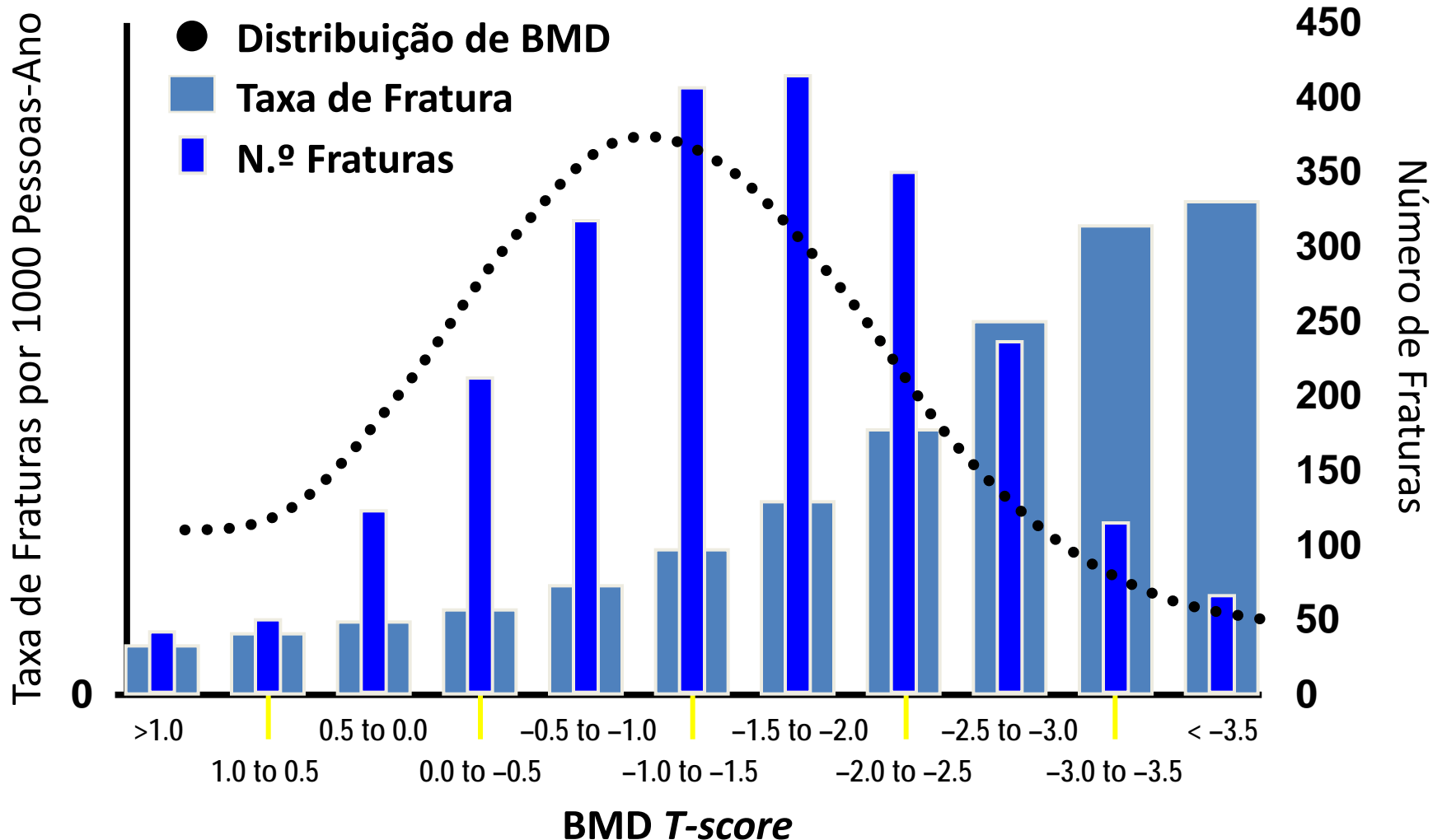
NORA: Relação Inversa entre BMD e Taxa de Fratura



NORA: Relação Inversa entre BMD e Taxa de Fratura

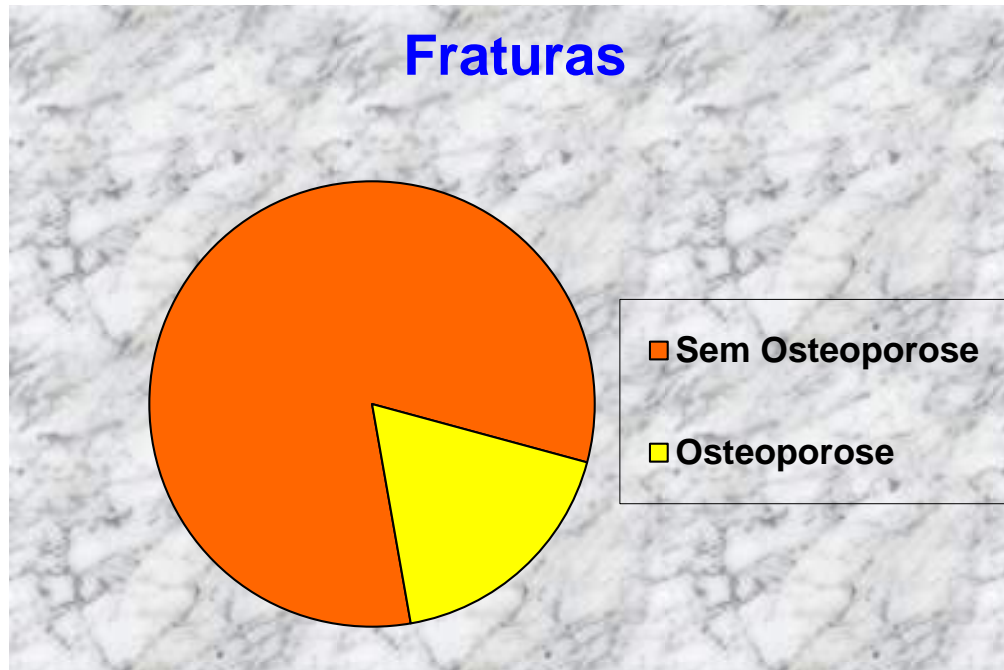


NORA: Taxa de Fratura x Número de Fraturas por *T-Score*



NORA - Resultados

- Fraturas: RR Osteoporose > RR Osteopenia
- NORA: 82% fraturas em 12 m. – Não Osteoporóticas



Quem tratar

Os critérios de seleção para o tratamento de pacientes devem levar em conta além da densitometria óssea (quando disponível) os diferentes fatores clínicos de risco para fraturas osteoporóticas

**Empregar os fatores de risco
considerados pelo *Fracture Risk
Assessment Tool (FRAX)***

Fatores de Risco Utilizados no Modelo FRAX

1. **Fratura prévia** – fratura prévia ocorrendo na vida adulta espontaneamente ou fratura após um trauma que em um indivíduo saudável não resultaria em fratura
2. **Fratura de quadril em pais** – história de fratura de quadril em mãe ou pai do paciente
3. **Fumo atual** – uso de tabaco atualmente
4. **Glicocorticóides** – exposição a glicocorticóides orais por 3 meses ou mais em uma dose de prednisolona de 5 mg/dia ou mais (doses equivalentes de outros glicocorticóides)
5. **Artrite reumatóide** – por diagnóstico confirmado
6. **Osteoporose secundária** – presença de doença fortemente associada com osteoporose. Inclui: diabetes tipo I, osteogenese imperfeita em adultos, hipertireoidismo duradouro não tratado, hipogonadismo ou menopausa prematura (< 45 anos), mal nutrição crônica ou mal absorção ou doença hepática crônica
7. **Álcool (3 ou mais unidades/dia)** – 1 unidade de álcool varia levemente em diferentes países entre 8 a 10 gr de álcool. Isto é equivalente a um copo padrão de cerveja (285 ml), uma medida simples de um coquetel (30 ml), um copo médio de vinho (120 ml), ou uma medida de um aperitivo (60 ml).

Causas de Osteoporose Secundária

- **ENDÓCRINAS**

- ✓ Hipogonadismo
- ✓ Hipertireoidismo
- ✓ Hiperparatireoidismo
- ✓ Hiper cortisolismo
- ✓ Diabetes mellitus

- **DROGAS**

- ✓ Corticosteróides
- ✓ Anticonvulsivantes
- ✓ Heparina

- **NEOPLASIAS**

- ✓ Mieloma múltiplo e outras enfermidades hematológicas
- ✓ Metástases ósseas extensas

- **OUTRAS**

- ✓ Transplantes
- ✓ Desnutrição
- ✓ Má absorção intestinal
- ✓ Imobilização prolongada
- ✓ Alcoolismo
- ✓ Tabagismo
- ✓ Osteogênese imperfeita
- ✓ AIDS

CAUSAS SECUNDÁRIAS DE OSTEOPOROSE

Patients with at least 1 new diagnosis (n=84)	48.6%
Vitamin D deficiency, <20 ng/mL (n=35)	20.2%
Hypercalciuria	9.8%
Renal (n=7)	
Idiopathic (n=6)	
Undefined (n=4)	
Malabsorption	8.1%
Relative calcium malabsorption (n=11)	
Celiac sprue (n=3)	
Hyperparathyroidism	6.9%
Primary (n=1)	
Secondary (n=11)	
Exogenous hyperthyroidism (n=4)	2.3%
Cushing's disease (n=1)	0.6%
Hypocalciuric hypercalcemia (n=1)	0.6%

Avaliação Laboratorial

- Hemograma
- Calciúria de 24 horas
- Cálcio plasmático
- PTH intacto
- 25 OH D

Marcadores ósseos

- Variação média é menor em jejum (8.7%)
- Terapia anti-reabsortiva: 3-6 semanas ocorre diminuição dos marcadores de reabsorção
- Se os marcadores não diminuírem em 30-40% após 3 meses, questionar adesão a terapêutica

**Não faz diagnóstico
de osteoporose**

**Importante na
monitorização
terapêutica**

**Úteis para
adesão ao
tratamento**

Table 1. Guidelines from Professional Organizations for the Treatment of Osteoporosis.*

Organization	Whom to Treat	Nonpharmacologic Approaches	Pharmacologic Approaches
National Osteoporosis Foundation (United States) ⁷	Women with a previous hip or vertebral fracture, a T score of -2.5 or less at the hip, lumbar spine, or femoral neck, or a T score between -1.0 and -2.5 and a 10-yr probability of hip fracture >3% or of major osteoporotic fracture >20%	Total daily intake (diet plus supplements) of 1200 mg of calcium and 800–1000 IU of vitamin D, regular weight-bearing exercise, fall-prevention strategies, muscle strengthening, and avoidance of smoking and excess alcohol intake	Antiresorptive or anabolic agents, with reassessment after 2–5 yr
National Osteoporosis Guideline Group (United Kingdom) ⁸	Women with previous fragility fracture; if risk factors are present, use FRAX with or without BMD measurement; treat if FRAX score exceeds age-specific criteria	Maintenance of mobility and correction of nutritional deficiencies, particularly of calcium, vitamin D, and protein†	First-line therapy: generic alendronate; second-line therapies: ibandronate, risedronate, zoledronic acid, denosumab, and raloxifene; teriparatide should be reserved for patients at very high risk for fractures, especially vertebral fractures
Scientific Advisory Council, Osteoporosis Canada ⁹	Women with previous hip or spine fracture or multiple fractures or a T score of -2.5 or less at the spine or total hip; assess risk with the 2010 tool of the Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada; treat if 10-year risk of major osteoporotic fractures is >20%	Resistance exercise, core-stability training, and balance measures; total daily intake of 1200 mg of calcium and 400–1000 IU of vitamin D; aim for serum level of 25-hydroxyvitamin D of ≥30 ng/ml‡	First-line therapies: alendronate, risedronate, zoledronic acid, and denosumab for prevention of hip, nonvertebral, and vertebral fractures and raloxifene for prevention of vertebral fractures; estrogen for postmenopausal symptoms and prevention of fractures in patients at high risk

* BMD denotes bone mineral density, and FRAX Fracture Risk Assessment Tool.

† Adequate protein intake is essential for maintenance of bone mass.

‡ The preferred serum level of 25-hydroxyvitamin D is not firmly established, and other guidelines include levels of 20 ng per milliliter or more.

NOF Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis

Whom to Treat

Women with a previous hip or vertebral fracture, a T score of -2.5 or less at the hip, lumbar spine, or femoral neck, or a T score between -1.0 and -2.5 and a 10-yr probability of hip fracture $>3\%$ or of major osteoporotic fracture $>20\%$

Nonpharmacologic Approaches

Total daily intake (diet plus supplements) of 1200 mg of calcium and 800–1000 IU of vitamin D, regular weight-bearing exercise, fall-prevention strategies, muscle strengthening, and avoidance of smoking and excess alcohol intake

Pharmacologic Approaches

Antiresorptive or anabolic agents, with reassessment after 2–5 yr

**TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO
(Antireabsortivos)**

Alendronato

Risedronato

Ibandronato

**Ácido
Zoledrônico**

Denosumabe

**Ranelato
de Estrôncio**













































TRH

SERMs

**Ca⁺²
Vit. D**



Tratamento Farmacológico

	Indicações Aprovadas (FDA)		Reduções de Fraturas Documentadas*		
	Prevenção	Tratamento	Vertebrais	Não vertebrais	Quadril
Antireabsortivos					
Alendronato					
Ibandronato					
Risedronato					
Ác. Zoledrônico					
Raloxifeno					
Denosumabe					
Estrogênio					
Anabólicos					
Teriparatida					
Ran. de Estrôncio					

*Estudos independentes e não comparativos diretos

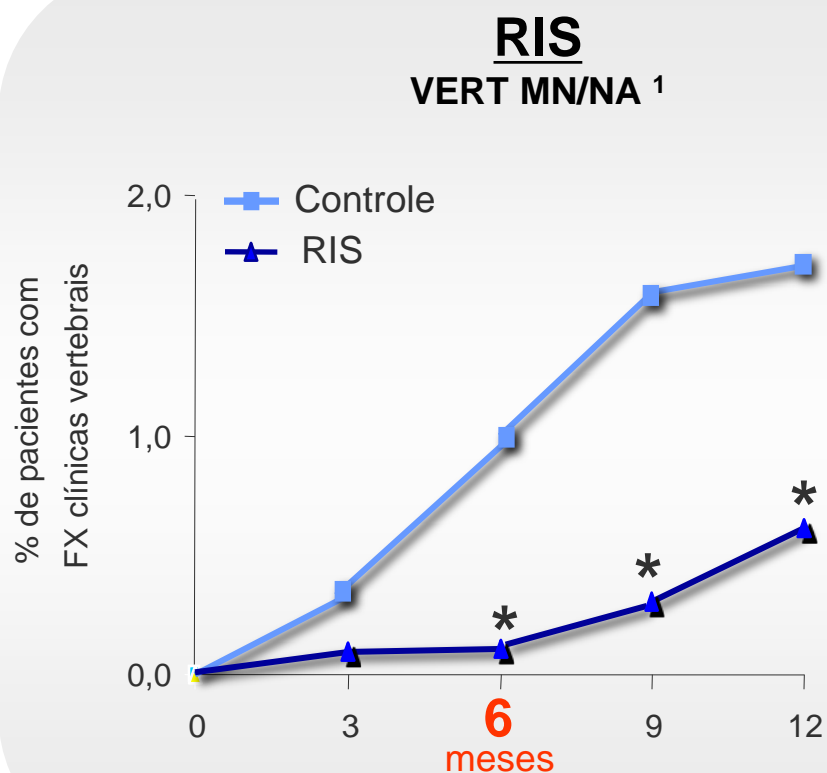
TRH



SERMs

Bisfosfonatos (BF)

Redução do risco de Fraturas Vertebrais em Osteoporose na Pós-Menopausa em 6 meses



Estudos não comparativos

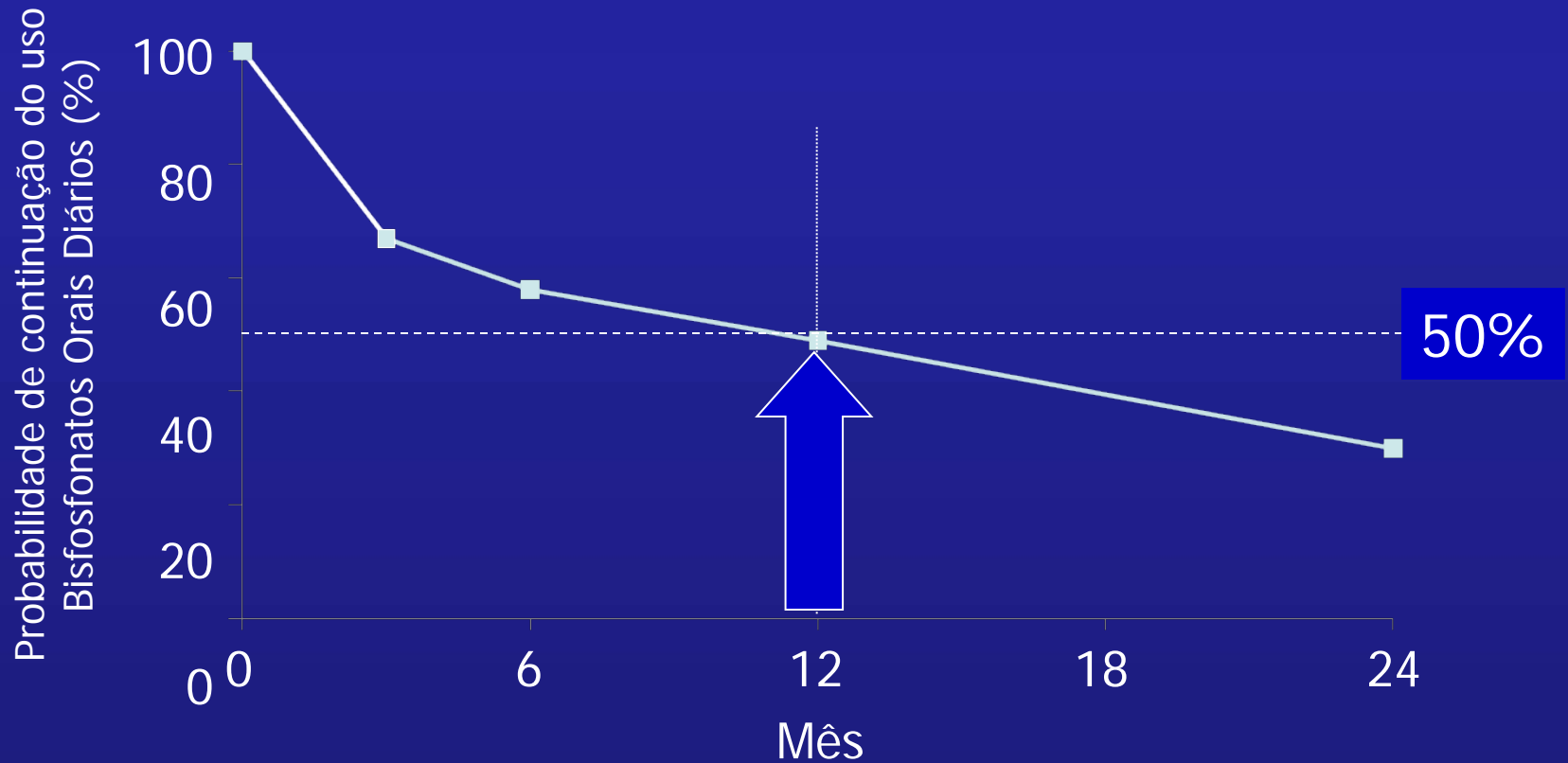
1. Roux et al. Current Medical Research and Opinion: vol.20,no.4, 2004

2. Black, et al. Lancet, 348, 1535-1541 (1996)

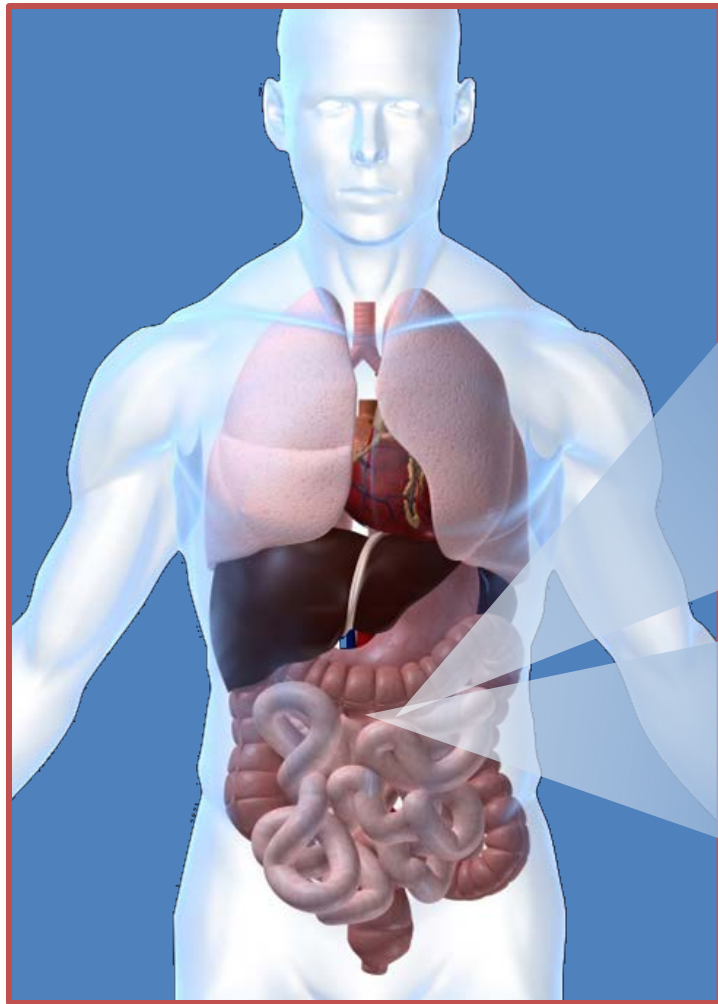
Osteoporose - Desafios na Adesão ao tratamento com os Bisfosfonatos Orais

- **Bisfosfonatos Orais**
 - Eficácia comprovada na redução do risco de fraturas
 - Longo período de experiência clínica
 - Perfil de segurança aceitável
- **Peculiaridades:**
 - Absorção intestinal baixa,
 - Efeitos gastrointestinais indesejáveis,
 - “Ritual” nas tomadas:
 - Jejum prolongado
 - Exclusivamente com água pura
 - Alimentação permitida após 30 a 40 minutos da tomada
 - Não se deitar durante este período

Continuidade de Uso de Bisfosfonatos Orais



Formulação do Risedronato DR - Chronos



**Cobertura
entérica sensível
ao pH**

**Ultrapassa o
esôfago e
estômago e é
absorvido no
intestino delgado
onde $\text{pH} > 5.5$**

**Agente
quelante
(EDTA)**

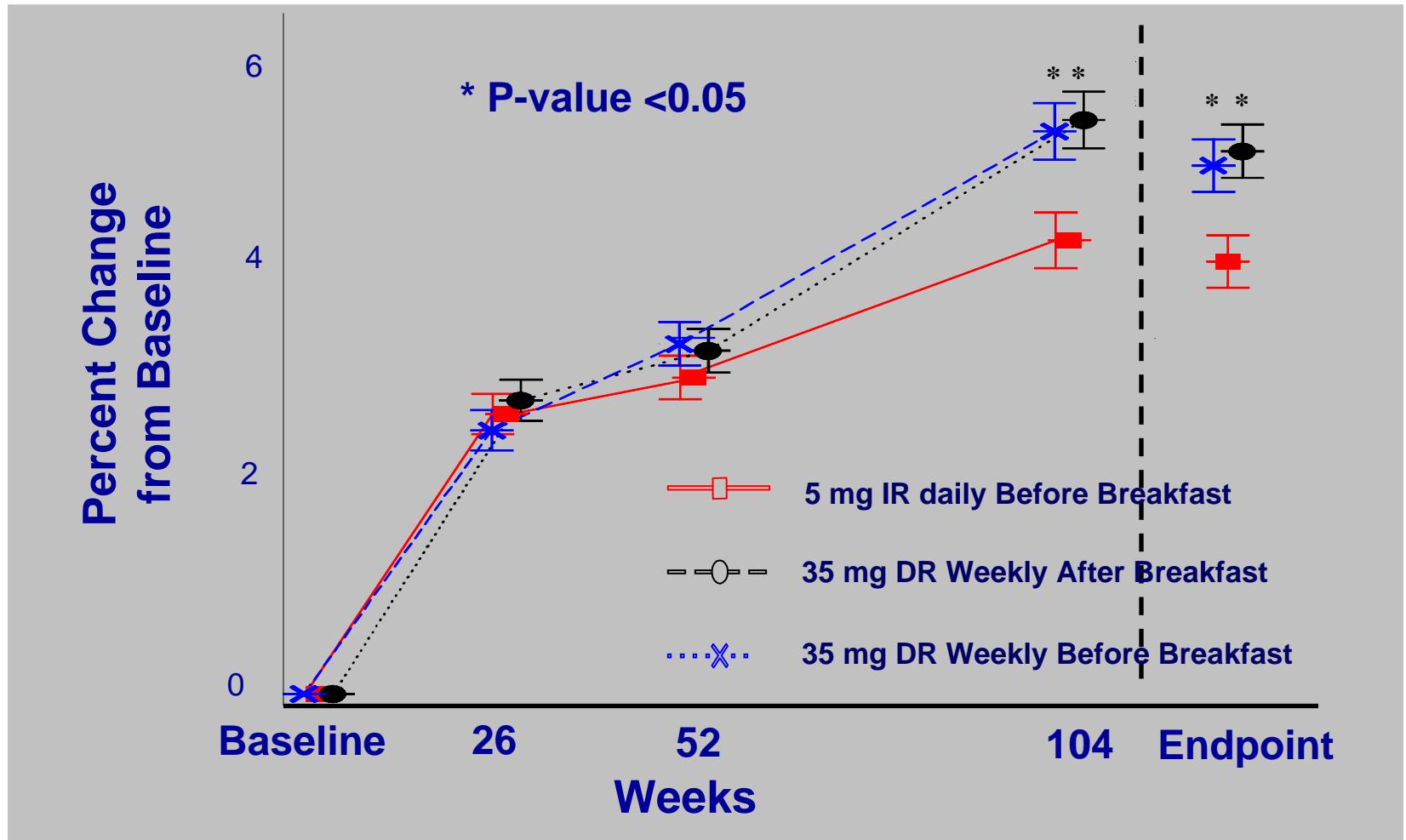
**Objetivo reduzir a
ligação do
Risedronato ao
cálcio dietético**

EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid.

Anos 1 & 2

Coluna Lombar

Mudança percentual em relação à linha de base (ITT)



Efeitos Adversos com os Bisfosfonatos

Diagnóstico de Osteonecrose de Mandíbula (ONM)



- **Achados clínicos sugestivos de ONM**
 - Osso exposto em área maxilofacial que ocorre associada à cirurgia dentária ou de manifestação espontânea sem evidência de cicatrização ou cura.
- **Diagnóstico de ONM**
 - Ausência de cicatrização após seis semanas de avaliação adequada e de cuidados dentários,
 - Nenhuma evidência de doença metastática na mandíbula ou osteorradionecrose.

Fratura Atípica do Fêmur (fratura de estresse) Uso de Bisfosfonatos

Fraturas Femorais Diafisárias e Subtrocantéricas



Crêterios Diagnósticos:

- **Localização na região sub-trocantérica e diáfise femoral,**
- **Orientação transversa ou oblíqua curta,**
- **Nenhum ou mínimo trauma associado,**
- **Espícula medial na presença de uma fratura completa,**
- **Ausência de lesão cominutiva,**
 - **Espessamento cortical,**
 - **Reação periostal do córtex lateral,**
 - **Pr domo de dor,**
 - **Bilateralidade,**
 - **Demora na cicatrização,**
 - **Comorbidades,**
 - **Uso concomitante de drogas, como os bisfosfonatos.**

Manejo de pacientes sob tratamento de longo prazo com bifosfonatos

(Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research)

Post-menopausal women treated with oral (≥ 5 yrs)
or IV (≥ 3 yrs) BPs

Manejo de pacientes sob tratamento de longo prazo com bifosfonatos

(Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research)

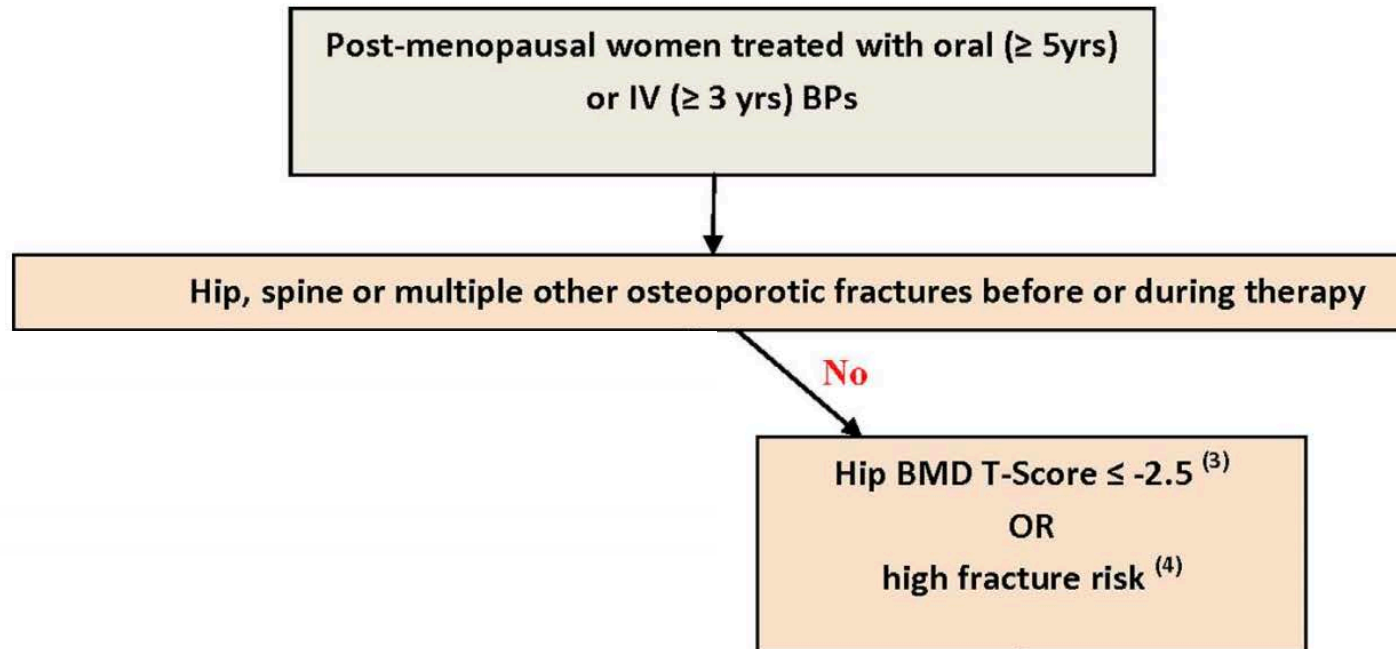
Post-menopausal women treated with oral (≥ 5 yrs)
or IV (≥ 3 yrs) BPs

```
graph TD; A[Post-menopausal women treated with oral (≥ 5 yrs) or IV (≥ 3 yrs) BPs] --> B[Hip, spine or multiple other osteoporotic fractures before or during therapy];
```

Hip, spine or multiple other osteoporotic fractures before or during therapy

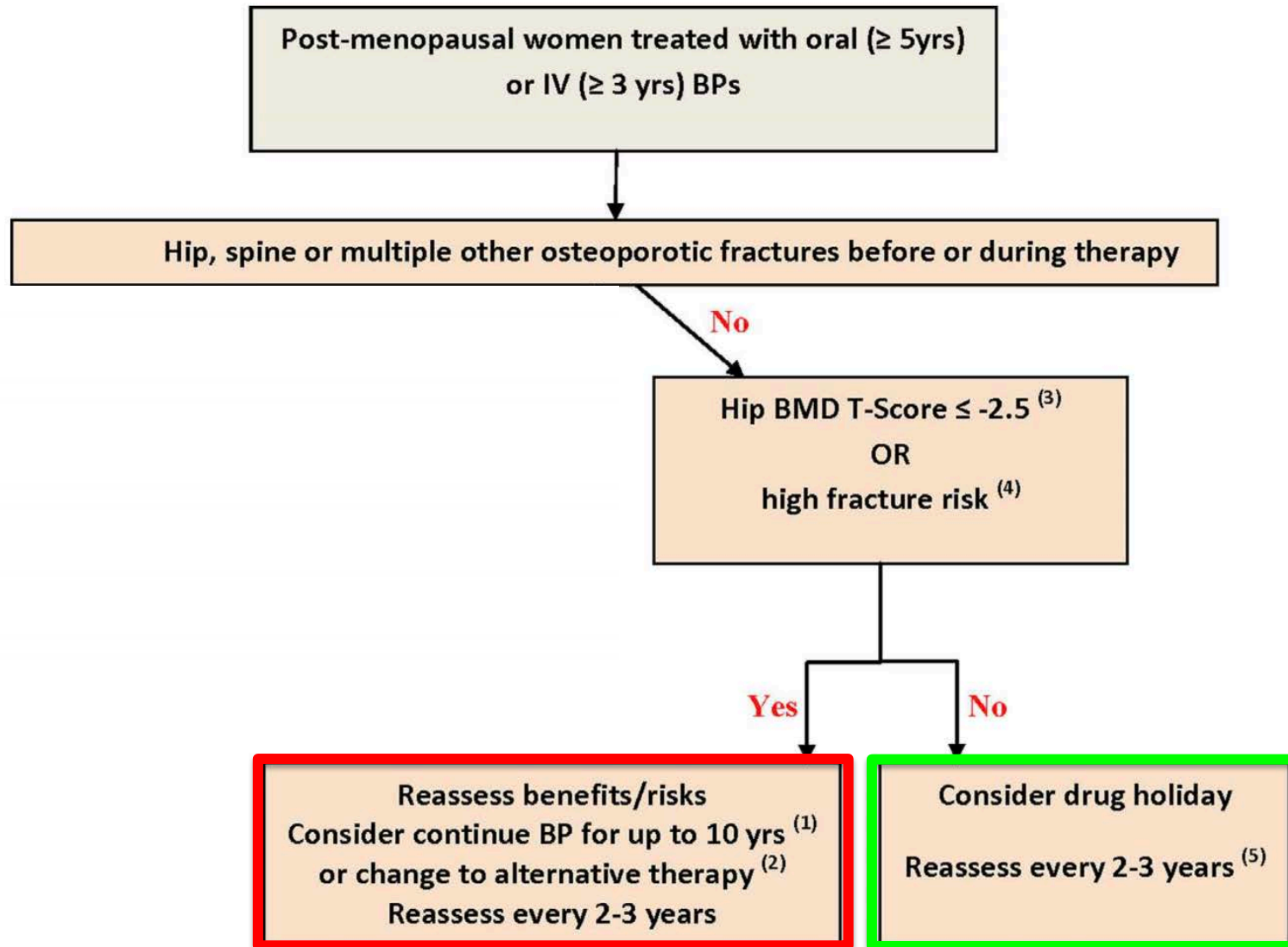
Manejo de pacientes sob tratamento de longo prazo com bifosfonatos

(Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research)



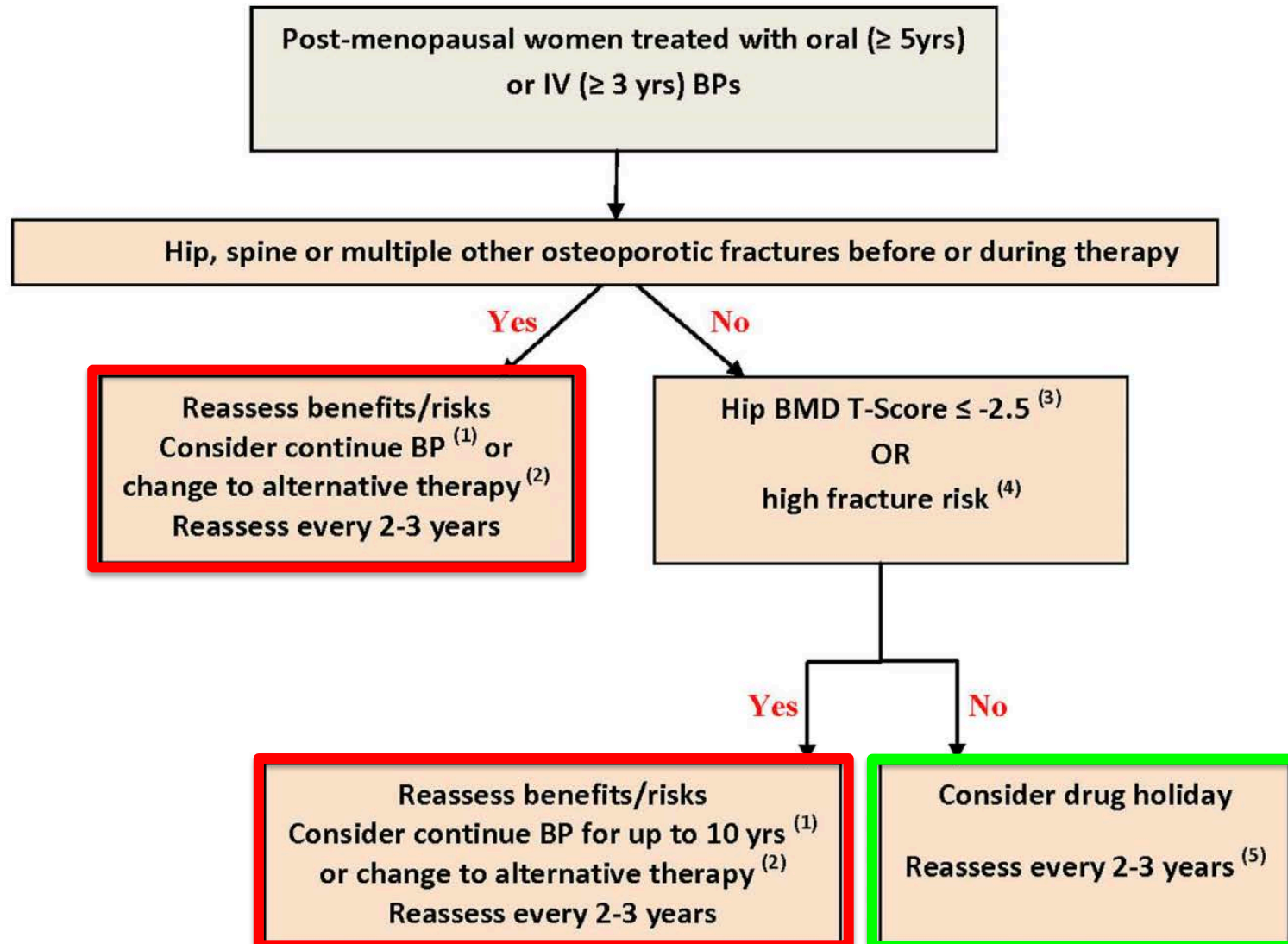
Manejo de pacientes sob tratamento de longo prazo com bifosfonatos

(Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research)



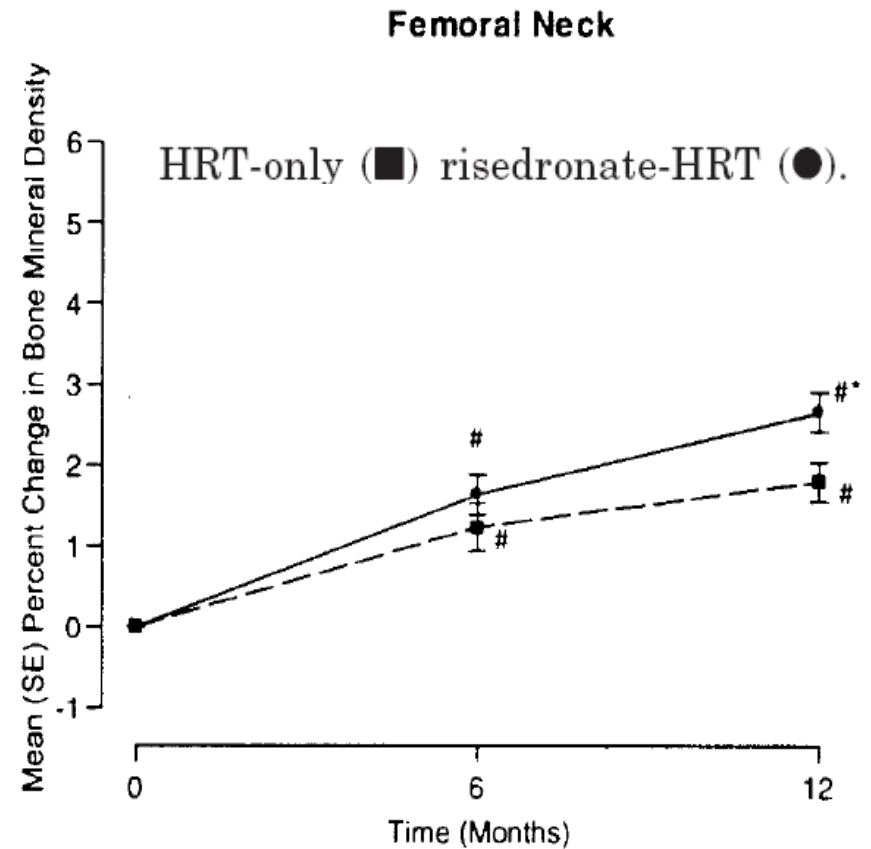
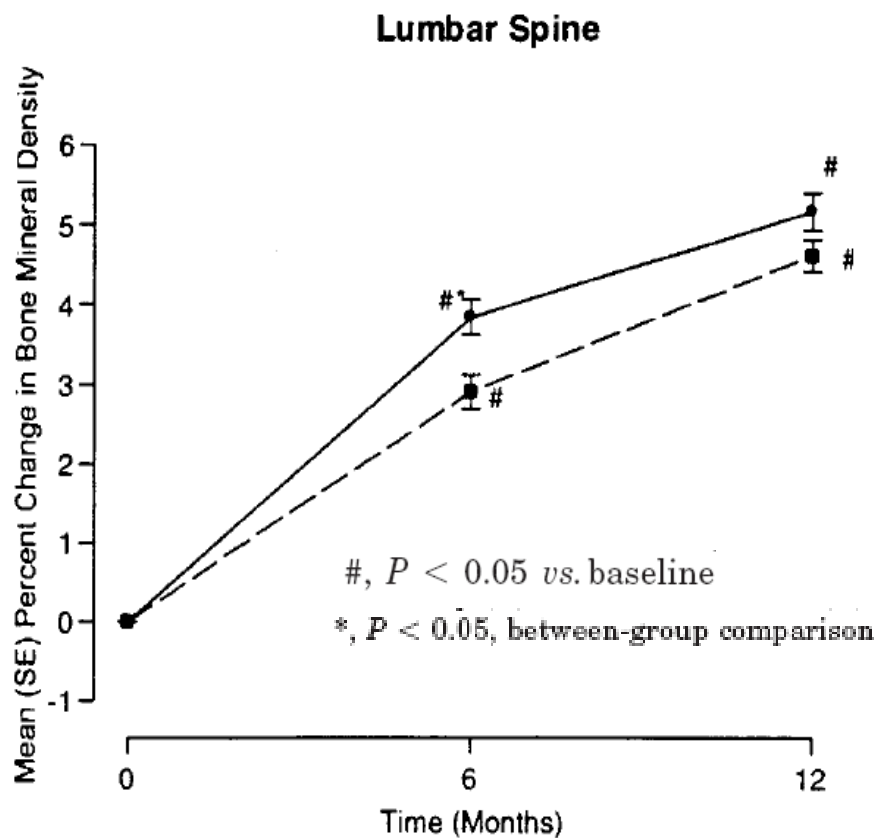
Manejo de pacientes sob tratamento de longo prazo com bifosfonatos

(Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research)



Associação de TRH ? e Bisfosfonatos

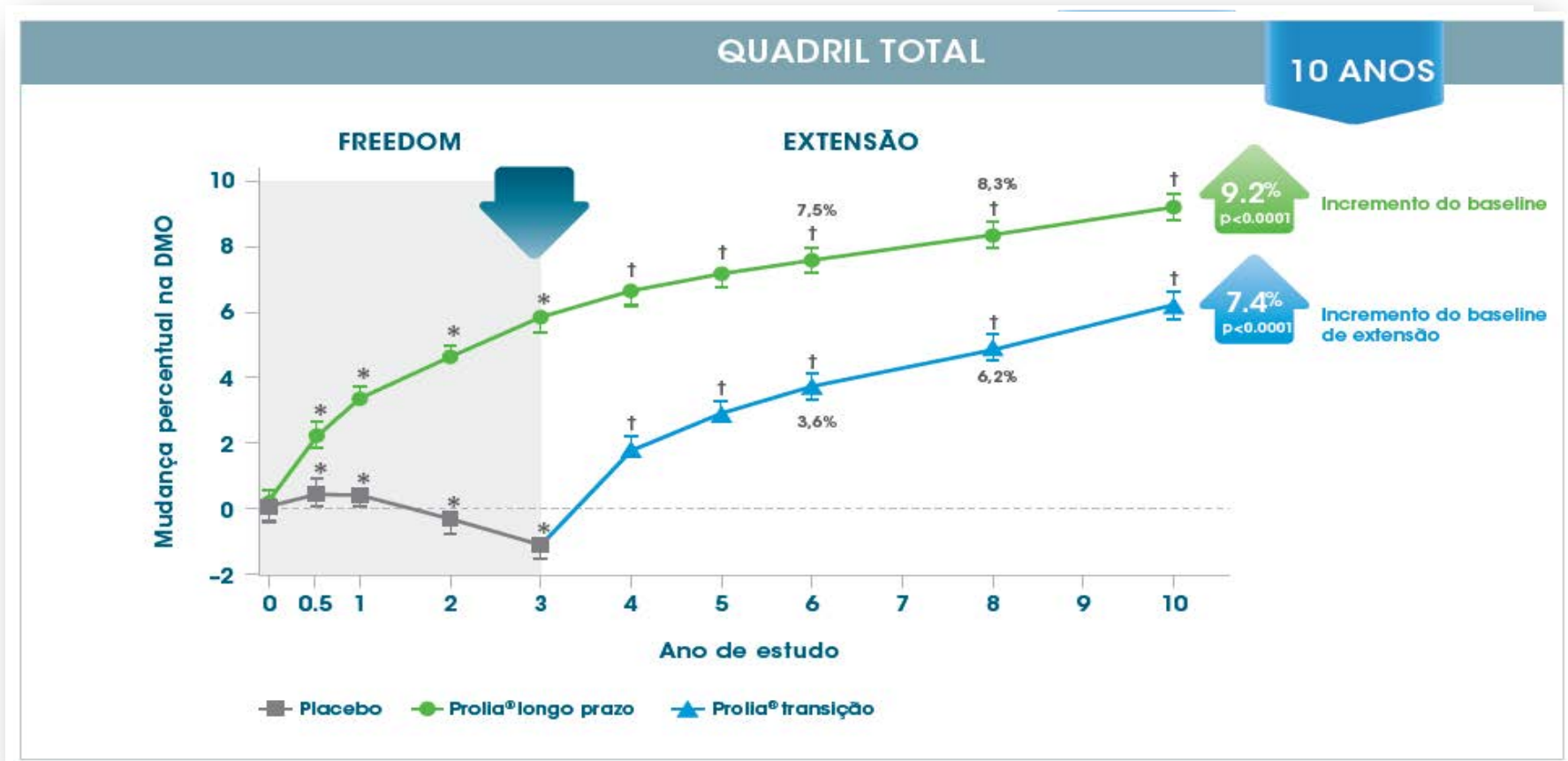
Effect of Combined Risedronate and HRT on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women



Denosumabe

Denosumabe

- Classe: Agente biológico (anticorpo anti RANK –L)
- DMO aumenta a DMO em várias regiões esqueléticas



Adaptado de:

1. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65

2. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C et al. Long-term Denosumab Treatment Maintains Low Incidence. *J Bone Miner Res* 2012;27:694-701.

3. Bone HG, Brandi ML, Brown JP, et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4483-

Denosumabe

- **Classe: Agente biológico (anticorpo anti RANK –L)**
- **DMO aumenta a DMO em várias regiões esqueléticas**
- **Marcadores remodelamento ósseo: redução marcante**
- **Fraturas: Redução de Fx vertebrais , não vertebrais e de quadril**
- **Considerações Extra Esqueléticas:**
 - **Excreção pelo sistema reticulo-endotelial (possibilidade de uso em pacientes com diminuição do clearance de creatinina)**
 - **Efeito Adverso Raro: eventos cutâneos (celulite)**
 - **Rebote de Remodelação Óssea pós-interrupção**

Cálcio e Vitamina D

Intervalos de Referência da **Vitamina D – 25(OH)D**

Atualização 2018



Posicionamento Oficial da
Sociedade Brasileira de
Patologia Clínica/
Medicina Laboratorial
— e da —
Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia

Intervalos de referência para 25(OH)D

Os valores ideais da 25(OH)D para a população devem ser estratificado de acordo com a idade e as características clínicas individuais:

- ✓ Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- ✓ Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco:
 - idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
- ✓ Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

Cálcio

- A ingestão adequada de cálcio deve vir preferencialmente da dieta.
- A suplementação de cálcio **é recomendada** em casos de baixa ingestão ou não adequação dietética
- **Nenhum** estudo demonstrou aumento do risco CV com doses entre **600 e 1000 mg/dia**
- O carbonato de cálcio é:
 - O sal de cálcio com maior disponibilidade de cálcio elemento
 - O mais utilizado nos estudos clínicos e na prática médica.

Reposição Eficiente: colecalfiferol (Vitamina D3)

- **Manutenção diária-**
 - 400 à 800 UI/dia em jovens
 - 1.000 à 2.000 UI para idosos ou baixa exposição solar
- **No caso de insuficiência e deficiência**
 - 7.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana durante 6 a 8 semanas

Considerações Finais

- Não existe tratamento **curativo** para a osteoporose.
- Os tratamentos atualmente disponíveis **reduzem o risco de novas fraturas osteoporóticas.**
- **O tratamento deve ser mantido por longo prazo** em pacientes com alto risco de fratura.
- Uma **maior adesão** ao tratamento está intimamente relacionado com a **redução do risco de fraturas.**