

# BONE



# Journal

## DIAGNÓSTICO E GESTÃO DA FRAGILIDADE ÓSSEA NOS PACIENTES COM DIABETES: UM DESAFIO EM ASCENSÃO

**Prof. Dr. Miguel Madeira**

Endocrinologista | CRM/RJ 52-76.153-2 | RQE 28.445

## EFICÁCIA DE ROMOSUZUMABE NA COLUNA LOMBAR EM MULHERES COM OSTEOPOROSE NA PÓS-MENOPAUSA

**Prof. Dr. Francisco de Paula Paranhos Neto**

Ortopedista | CRM/RJ 52-56.804-1 | TEOT 6.023

## OSTEOPOROSE PÓS-MENOPAUSA: ÚLTIMAS DIRETRIZES

**Dr. Claudio Mancini**

Ortopedista | CRM/MS 3.751 | RQE 2.207 | TEOT 7.354

**VOL. 2**  
**nº 2 • Maio 2022**

**Diretor-geral**  
Adolfo Saettini

**Gerente comercial**  
Cristiana Batistuzzo

**Administrativo**  
Natália Ferreira

**Gerentes de relacionamento**  
Daniella Ganev  
Alessandra Lima  
Beatriz Piva  
Natália Saettini  
Priscila Silva

**Coordenadoras editoriais**  
Verônica Alves  
Camila Winther

**Editora**  
Mariana Buíssa

**Produção editorial**  
Adriely Dantas  
Amanda Nogueira Vilela  
Clarissa Ikeda  
Dalton L. C. de Almeida  
Gabriela Gherardi  
Luís Felipe Rodrigues  
Nayane Moreira  
Yasmin Damaceno

**Produção gráfica**  
Elaine Forster Molini  
Leandra Elon da Silva

**Capa e diagramação**  
Meire Vaccari

**Revisão**  
Maria Cecília Andreo



Esta é uma publicação de conteúdo médico-científico da Conectfarma Publicações Científicas Ltda.

O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a opinião dos autores e não necessariamente a opinião da editora nem da Amgen. É proibida a duplicação ou reprodução desta publicação, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet e outros), sem permissão expressa da editora.

Esta publicação contém publicidade de medicamentos sujeitos à prescrição, sendo destinada exclusivamente a profissionais habilitados a prescrever, nos termos da Resolução RDC Anvisa nº 96/2008.  
© 2021 Conectfarma® Publicações Científicas Ltda.

Todos os direitos reservados. DG 10799-B/21.  
Rua Princesa Isabel, 94 – Cj. 14 – Brooklin Paulista – São Paulo – SP – 04601-000

## EDITORIAL

A terceira edição do Bone Journal traz artigos comentados por especialistas sobre o tratamento da osteoporose, focando principalmente em pacientes com diabetes e na pós-menopausa.

Esta edição apresenta, inicialmente, um artigo sobre a associação do diabetes com o maior risco de fraturas ósseas nos pacientes acometidos pela doença. No comentário feito pelo Prof. Dr. Miguel Madeira, Diretor do Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), também são destacadas as possibilidades de tratamento farmacológico ou não.

No segundo artigo, o Prof. Dr. Francisco de Paula Paranhos Neto, Vice-Presidente da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo (ABOOM), comenta sobre a molécula romosozumabe, mais especificamente sobre sua eficácia no aumento da massa óssea da coluna lombar e as vantagens do tratamento em mulheres na pós-menopausa.

Finalizando o Journal, o Dr. Claudio Mancini, Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT) (2007-2010), discorre sobre as novas diretrizes acerca da osteoporose pós-menopausa e suas opções de tratamento, publicadas em 2021 pela *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*.

Atualmente, os pacientes com osteoporose têm uma ampla gama de tratamentos à disposição e nesta edição buscamos trazer conteúdos relevantes, para que haja uma otimização dessa diversidade e contínua atualização acerca das publicações recentes.

Desejamos a todos uma ótima leitura.

## SUMÁRIO

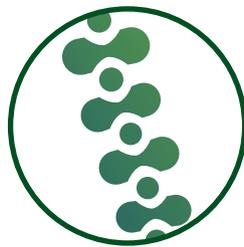
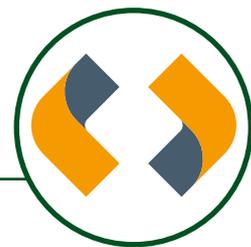


### 3 • Diagnóstico e gestão da fragilidade óssea nos pacientes com diabetes: um desafio em ascensão

Prof. Dr. Miguel Madeira  
Endocrinologista | CRM/RJ 52-76.153-2 | RQE 28.445

### 6 • Eficácia de romosozumabe na coluna lombar em mulheres com osteoporose na pós-menopausa

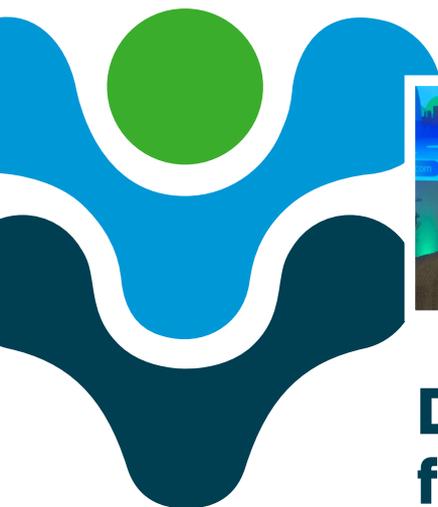
Prof. Dr. Francisco de Paula Paranhos Neto  
Ortopedista | CRM/RJ 52-56.804-1 | TEOT 6.023



### 9 • Osteoporose pós-menopausa: últimas diretrizes

Dr. Claudio Mancini  
Ortopedista | CRM/MS 3.751 | RQE 2.207 | TEOT 7.354





**Prof. Dr. Miguel Madeira**  
 Endocrinologista | CRM/RJ 52-76.153-2 | RQE 28.445  
 Mestre e Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
 Diretor do Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).  
 Professor Adjunto na UFRJ – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Diretor científico do SBEM-RJ.



Clique e assista ao vídeo de apresentação feito pelo médico.

# Diagnóstico e gestão da fragilidade óssea nos pacientes com diabetes: um desafio em ascensão<sup>1</sup>

## INTRODUÇÃO

Como consequência das mudanças de estilo de vida e do envelhecimento da população, o diabetes melito (DM) vem se tornando uma verdadeira epidemia mundial. Estima-se que 1 em cada 11 adultos tenha diabetes, com uma prevalência atual estimada em 425 milhões de pessoas e com a perspectiva de aumento para 629 milhões em 2045.<sup>1,2</sup>

**Metanálises já demonstraram que tanto o DM tipo 1 (DM1) quanto o DM tipo 2 (DM2) estão associados a maior risco de fraturas.**<sup>1</sup> Aproximadamente 140.000 indivíduos com DM1 foram avaliados e o risco relativo observado foi de 3,16 para qualquer fratura, 3,78 para fraturas de quadril e 2,88 para fraturas de coluna, além do fato de as fraturas acontecerem em torno de 10 a 15 anos antes do que o observado nos indivíduos não diagnosticados com DM1.<sup>1,3</sup> Adicionalmente, os pacientes do sexo masculino com DM2 apresentaram risco relativo de fratura de 2,8, enquanto as pacientes do sexo feminino apresentaram risco de 2,1.<sup>4</sup> Dessa forma, apesar do elevado risco de fraturas por fragilidade nos pacientes diagnosticados com DM, essa associação ainda parece negligenciada e pouco abordada como uma potencial grave complicação do diabetes.<sup>1</sup>

## FATORES DE RISCO PARA FRATURAS EM PACIENTES COM DIABETES MELITO

Indivíduos com DM apresentam maior risco de sofrer fraturas.<sup>1</sup> **Nos pacientes com DM2, tanto a idade quanto a duração da doença (principalmente**

**acima de 5 anos) estão associadas ao maior risco de fragilidade óssea.**<sup>1</sup> Os dados ainda são controversos, mas parece haver também uma **relação entre o pior controle glicêmico (hemoglobina glicada [HbA1C] > 7%) e o maior risco de fraturas**, além de as alterações microestruturais ósseas serem mais frequentes nos indivíduos com complicações microvasculares.<sup>5</sup> A Tabela 1 resume os fatores de risco para fraturas nos pacientes com DM.

**Tabela 1.** Fatores de risco para fraturas nos pacientes com diabetes melito

<b>Fatores de risco comuns</b>
Fatores de risco utilizados no FRAX® (idade, sexo, peso, altura, fratura prévia, história familiar de fratura de quadril, tabagismo atual, glicocorticoide, artrite reumatoide, álcool, densidade mineral óssea)
Baixa densidade mineral óssea
Quedas recorrentes
<b>Fatores de risco referentes ao diabetes</b>
Duração do diabetes > 5 anos
HbA1C > 7%
Complicações microvasculares

FRAX®: *fracture risk assessment tool*.

Adaptado de: Ferrari SL, et al., 2018.<sup>1</sup>

Apesar da falta de estudos prospectivos sobre a influência das medicações para DM sobre a fragilidade óssea, dados de estudos observacionais e epidemiológicos têm demonstrado uma variedade de efeitos (positivo, neutro ou deletério).<sup>1</sup> A Tabela 2 resume esses efeitos sobre a densidade mineral óssea (DMO) e o risco de fraturas.

**Tabela 2.** Efeitos das medicações usadas no tratamento do diabetes melito sobre DMO e risco de fraturas

Medicamentos	DMO	Risco de fratura
Metformina	=/↑	↓/=
Sulfonilureias	NA	↓/=↑
Tiazolidinedionas	↓↓/=	↑↑/=
Incretinas		
Análogo de GLP-1	↑/=	=
Inibidor da DPP4	--	↓/=
Inibidores de SGLT2	=	=/↑
Insulina	=	↑

↑: aumento; ↓: diminuição; =: sem alteração; N/A: não disponível; GLP-1: peptídeo-1 semelhante ao glucagon; DPP4: dipeptidil peptidase 4; SGLT2: cotransportador sódio-glicose do tipo 2; DMO: densidade mineral óssea.

Adaptado de: Ferrari SL, et al., 2018.<sup>1</sup>



## DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DIABETES MELITO

Enquanto a maioria dos estudos demonstra que pessoas com DM1 têm menor DMO comparadas a indivíduos saudáveis, pacientes com DM2 apresentam comumente aumento de 5% a 10% na DMO medida pela densitometria.<sup>1</sup> Como consequência dessa maior DMO, menor número de pacientes com DM2 e que apresentam fraturas serão classificados na faixa de osteoporose ( $T\text{-score} \leq -2,5$  desvios-padrão). Dessa forma, o  $T\text{-score}$  de quadril em mulheres com DM equivale ao  $T\text{-score}$  menos 0,5 desvio-padrão em relação ao de mulheres sem diabetes.<sup>6</sup>

Por outro lado, o  $T\text{-score}$  de osso trabecular (*trabecular bone score* ou TBS) tende a ser menor nos pacientes com DM do que em indivíduos saudáveis. O TBS também se mostrou um preditor de fraturas nos pacientes com

DM de maneira independente da DMO aferida pela densitometria e pode ser inserido no **FRAX<sup>®</sup> (*fracture risk assessment tool*)** para melhor estimativa do risco de fratura.<sup>7</sup>

## FRAX<sup>®</sup> E DIABETES MELITO

Apesar de o FRAX<sup>®</sup> poder ser utilizado na estimativa do risco de fraturas nos pacientes com DM, essa ferramenta parece subestimar o risco nesses pacientes, em especial no contexto de DM2. **Dessa maneira, para melhor avaliar o risco de fraturas nos pacientes com DM2 calculado pelo FRAX<sup>®</sup>, pode-se aumentar 10 anos a idade do paciente ou selecionar, na ferramenta, a opção artrite reumatoide.<sup>1</sup>**

Buscando então uma avaliação mais adequada da fragilidade óssea nos pacientes com DM, a Figura 1 sugere maneiras de interpretar os dados clínicos e exames de imagem para indicação de seguimento e tratamento da osteoporose.

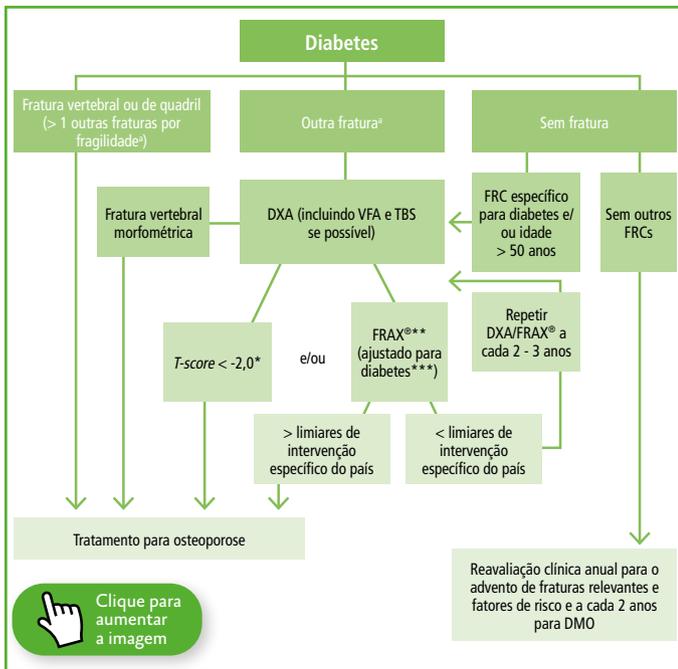
Baixe o **app do FRAX<sup>®</sup>** em seu celular. Para isso, clique no ícone correspondente ao sistema do seu celular.

“O adequado controle glicêmico reduz o risco de complicações microvasculares e quedas, diminuindo o risco de fraturas.<sup>8</sup>”

## TRATAMENTO DA FRAGILIDADE ÓSSEA NO DIABETES MELITO

Medidas não farmacológicas, como atividade física regular (mantém massa muscular e reduz risco de sarcopenia e quedas), interrupção do tabagismo e limitação da ingestão de álcool (< 3 doses por dia), são estratégias sempre recomendadas para esses indivíduos, além de investigar se o paciente consome cálcio (> 1.000 ou 1.200 mg/dia de cálcio elementar, dependendo do sexo e da faixa etária) e vitamina D (objetivar vitamina D [25(OH)D] 30-60 ng/mL nos valores recomendados.<sup>1</sup> O adequado controle glicêmico reduz o risco de complicações microvasculares e quedas, diminuindo o risco de fraturas.<sup>8</sup>

Até o momento, os dados sobre tratamento farmacológico da osteoporose nos pacientes com DM concentram-se em estudos observacionais, subanálises ou análises *post hoc* de ensaios clínicos de intervenção. Denosumabe, alendronato, risedronato, teriparatida e romosozumabe já foram avaliados e parecem seguros e eficazes também para pacientes com DM. **O denosumabe, em especial, torna-se a opção mais adequada em indivíduos mais velhos e/ou com perda progressiva da função renal pela idade e pela nefropatia diabética.<sup>1</sup>**



\*Em diabetes, o risco de fratura de  $T\text{-score} < -2$  equivale a não diabéticos de  $T\text{-score} < -2,5$ .  
 \*\*Dependendo dos *guidelines* específicos para terapia em cada país.  
 \*\*\*Por exemplo, com TBS e/ou artrite reumatoide - sim.  
 †Em alguns países, fraturas no úmero ou na pélvis também são suficientes para iniciar a terapia; por outro lado, poderia ser requerido mais do que uma fratura que não seja no quadril ou vertebral para iniciar a terapia; alternativamente, fratura por fragilidade que não seja no quadril ou vertebral deve induzir a mais exames para avaliar o risco de fratura.  
 DXA: raio-X de dupla energia; VFA: avaliação de fraturas vertebrais; TBS: escore de osso trabecular; FRC: fatores de risco clínico; DMO: densidade mineral óssea.

Adaptado de: Ferrari SL, et al., 2018.<sup>1</sup>

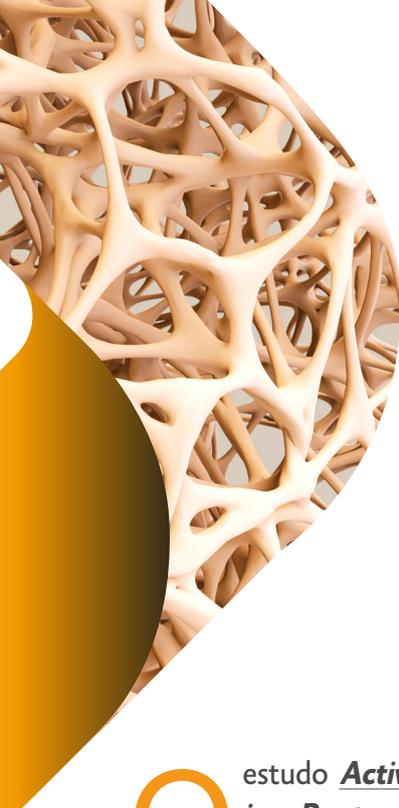
**Figura 1.** Avaliação do risco de fraturas em pacientes com diabetes melito.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS<sup>1</sup>

- ▶ O diabetes melito está associado a maior risco de fraturas osteoporóticas.
- ▶ A fisiopatologia parece ser multifatorial, com fatores de risco comuns a outras condições clínicas e alguns fatores específicos do DM.
- ▶ Tanto o escore FRAX<sup>®</sup> quanto a DMO pela densitometria necessitam de ajustes para melhor estimativa do risco de fraturas nos pacientes com DM.
- ▶ O tratamento da “diabetoporse” deve incluir medidas não farmacológicas e tratamento medicamentoso, sendo as opções mais recomendadas o denosumabe, os bisfosfonatos, a teriparatida e, mais recentemente, o romosozumabe.
- ▶ Mais estudos são necessários para determinar de maneira mais certa os parâmetros relacionados à avaliação, além de contribuir com um delineamento da abordagem adequada para combater a fragilidade óssea em pacientes com DM.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2585-96.
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas – Eighth Edition; 2017 [internet] [acesso em 30 ago 2021]. Disponível em: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf).
3. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *DiabetMed.* 2015;32:1134-42.
4. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2004;166:495-505.
5. Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1338-46.
6. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:2184-92.
7. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;98:602-9.
8. Conway BN, Long DM, Figaro MK, et al. Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:47-53.



### Prof. Dr. Francisco de Paula Paranhos Neto

Ortopedista | CRM/RJ 52-56.804-1 | TEOT 6.023  
Ortopedista, Mestre e Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Vice-Presidente da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo (ABOOM). Professor colaborador do Serviço de Pós-graduação em Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF – UFRJ). Membro da Diretoria Científica da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO).



Clique e assista ao vídeo de apresentação feito pelo médico.

## Eficácia de romosozumabe na coluna lombar em mulheres com osteoporose na pós-menopausa

O estudo *Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk (ARCH)*

realizou uma **comparação entre dois braços de tratamento, envolvendo um total de 4.093 mulheres na pós-menopausa com osteoporose e fratura prévia. Um braço do estudo incluiu pacientes que receberam o romosozumabe 210 mg aplicado por via subcutânea uma vez ao mês durante um ano, seguido por um ano de tratamento com o alendronato 70 mg via oral uma vez na semana durante um ano. O segundo braço do estudo incluiu pacientes que receberam apenas alendronato 70 mg via oral em aplicação semanal por um período de 2 anos.** Ambos os grupos receberam suplementação de cálcio e vitamina D. O primeiro ano de tratamento em ambos os grupos foi duplo-cego, e no segundo ano o estudo foi rótulo-aberto, porém, os pesquisadores continuaram sem saber o tratamento administrado no primeiro ano.<sup>1</sup>

Todos os pacientes tiveram a densidade mineral óssea areal (DMOa) medida por um densitômetro de dupla emissão de raios-X (DXA) da coluna lombar no mês 0 e a cada 12 meses de tratamento. Radiografias de perfil da coluna lombar foram feitas aos 12 e aos 24 meses na busca ativa por novas fraturas. Em um subgrupo de 167 pacientes foram feitas densitometrias também aos 6 e aos 18 meses. Um subgrupo de 90 pacientes teve a densidade mineral óssea volumétrica (DMOv) e microarquitetura

analisadas por tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) e a avaliação da resistência óssea pelo *software* de análise dos elementos finitos (AEF), ambas da coluna lombar, nos meses 0, 6, 12 e 24.<sup>1</sup>

No protocolo de análise das imagens analisadas por TCQ/AEF de subgrupo do ARCH foram avaliadas:

- ▶ a alteração percentual a partir da linha basal na DMOa na coluna lombar pelo DXA;
- ▶ a alteração da porcentagem a partir da linha basal da DMOv total e trabecular na coluna lombar pela TCQ;
- ▶ a alteração percentual correspondente a partir da linha basal na resistência óssea estimada da coluna lombar pelo AEF derivada das imagens da TCQ.

Os resultados adicionais foram a alteração percentual a partir da linha basal na DMOv cortical da coluna lombar, a alteração percentual a partir da linha basal nos volumes ósseos da coluna lombar (total, cortical e trabecular) e a mudança absoluta e percentual a partir da linha basal nos conteúdos minerais ósseos (CMO) da coluna lombar (total, cortical e trabecular) pela TCQ. Na sequência, utilizou-se a correlação de Spearman para avaliar as relações entre as mudanças absolutas a partir da linha basal na resistência óssea avaliada por AEF, as mudanças absolutas a partir da linha basal na DMOa

total, a DMOv total e o CMO total na coluna lombar avaliado por TCQ. Os pesquisadores também avaliaram as características dos pacientes que desenvolveram novas fraturas vertebrais durante o estudo.<sup>1</sup>

**Os ganhos foram significativos na DMOv total, cortical e trabecular com o romosozumabe nos meses 6 e 12, bem como com romosozumabe na sequência com o alendronato até o mês 24.** Ganhos significativos na DMOv total e cortical também foram observados com alendronato nos meses 6, 12 e 24, já a DMOv trabecular não apresentou aumento estatisticamente significativo nos meses 6, 12 e 24.<sup>1</sup>

Mais especificamente, observou-se que pacientes que receberam romosozumabe (e haviam previamente demonstrado ganhos de DMOa) apresentaram DMOv total superior ao que foi observado para pacientes que receberam alendronato, nos meses 6 e 12 (diferença média de 12,0% e 14,6%, respectivamente), bem como em pacientes que receberam alendronato, após receber romosozumabe, em comparação aos pacientes que receberam apenas alendronato seguido de alendronato no mês 24 (diferença média de 13,5%), com  $p < 0,001$  para todas as comparações<sup>1</sup> (Gráfico 1 - **VER**) (Tabela 1).



Ganhos significativamente maiores na DMOv cortical e trabecular também foram observados com romosozumabe em comparação ao alendronato no mês 6

**Tabela 1.** Alteração percentual da DMOv a partir da linha basal na coluna lombar (total, cortical e trabecular) no tratamento com o romosozumabe ou o alendronato nos meses 6, 12 e 24

	Alteração percentual da DMOv a partir da linha basal			p = valor para a diferença
	Romosozumabe/Alendronato n = 40   % (IC 95%)	Alendronato/Alendronato n = 36   % (IC 95%)	Diferença (Romosozumabe - Alendronato) n = 40   % (IC 95%)	
<b>Mês 6</b>				
Total	17,7 (14,5, 20,8)*	5,6 (3,7, 7,6)*	12,0 (8,3, 15,8)	$p < 0,001$
Cortical	13,4 (11,3, 15,6)*	4,6 (2,8, 6,4)*	8,9 (6,1, 11,7)	$p < 0,001$
Trabecular	20,7 (14,8, 26,6)*	3,8 (-3,3, 11,0) <sup>†</sup>	16,9 (7,5, 26,2)	$p < 0,001$
Diferença (trabecular menos cortical)	7,5 (3,0, 11,9) $p = 0,001$	-1,0 (-8,0, 6,0) $p = 0,780$	8,5 (0,2, 16,7)	$p = 0,045$
<b>Mês 12</b>				
Total	21,9 (18,8, 25,1)*	7,3 (5,0, 9,7)*	14,6 (10,7, 18,5)	$p < 0,001$
Cortical	16,1 (13,7, 18,5)*	5,9 (4,0, 7,7)*	10,2 (7,2, 13,3)	$p < 0,001$
Trabecular	25,4 (19,4, 31,3)*	5,9 (-1,6, 13,5) <sup>†</sup>	19,4 (9,8, 29,1)	$p < 0,001$
Diferença (trabecular menos cortical)	9,3 (4,8, 13,9) $p < 0,001$	0,1 (-7,0, 7,0) $p = 0,990$	9,3 (0,9, 17,6)	$p = 0,031$
<b>Mês 24</b>				
Total	21,4 (17,5, 25,3)*	7,9 (5,2, 10,6)	13,5 (8,7, 18,3)	$p < 0,001$
Cortical	17,8 (15,2, 20,5)*	5,2 (3,2, 7,2)*	12,7 (9,3, 16,0)	$p < 0,001$
Trabecular	21,4 (14,4, 28,4)*	5,2 (-7,4, 17,8) <sup>†</sup>	16,2 (1,7, 30,8)	$p = 0,030$
Diferença (trabecular menos cortical)	3,9 (-2,3, 10,0) $p = 0,220$	-0,3 (-12,9, 12,2) $p = 0,960$	4,2 (-9,9, 18,2)	$p = 0,55$

\* $p < 0,001$  versus linha de base; <sup>†</sup> $p > 0,05$  versus linha de base

Adaptado de: Brown JP, et al., 2021.<sup>1</sup>

n: número de pacientes randomizados inscritos para avaliação de imagem TCQ/AEF do subestudo ARCH e com valores na linha de base e visita para TCQ  $\geq 1$  para linha de base posterior; IC: intervalo de confiança; TCQ: tomografia computadorizada quantitativa; AEF: análise dos elementos finitos; DMOv: densidade mineral óssea volumétrica; ARCH: Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk.



(diferença de 8,9%,  $p < 0,001$ , e 16,9%,  $p < 0,001$ , respectivamente) e mês 12 (diferença de 10,2%,  $p < 0,001$ , e 19,4%,  $p < 0,001$ , respectivamente), bem como no grupo de pacientes que recebeu romosozumabe e em sequência alendronato em comparação ao grupo que recebeu apenas alendronato no mês 24 (diferença de 12,7%,  $p < 0,001$ , e 16,2%,  $p = 0,030$ , respectivamente). O tratamento com romosozumabe foi associado a aumento de DMOv, que foi ainda maior na porção trabecular do que na DMOv cortical nos meses 6 e 12 (diferença [trabecular menos cortical] de 7,5%,  $p = 0,001$  no mês 6; 9,3%,  $p < 0,001$  no mês 12) e ganhos numericamente superiores no mês 24 (3,9%,  $p = 0,220$ ). O tratamento com alendronato resultou em ganhos de DMOv percentual semelhante nas porções cortical e trabecular durante todo o estudo (diferença [trabecular menos cortical] de 1,0%,  $p = 0,780$  no mês 6; 0,1%,  $p = 0,990$  no mês 12; e 0,3%,  $p = 0,960$  no mês 24) (Tabela 1). O volume ósseo integral não

aumentou significativamente nos meses 6, 12 e 24 em relação aos níveis basais para os pacientes nos grupos do romosozumabe e do alendronato<sup>1</sup> (Gráfico 2 - **VER**).



**Os pacientes nos grupos de tratamento com romosozumabe e alendronato apresentaram ganhos significativos absolutos e percentuais do CMO integral, cortical e trabecular nos meses 6, 12 e 24.** A comparação de CMO por tratamento mostrou que a maior parte do osso recém-formado é depositada no comportamento cortical em comparação ao trabecular, **com romosozumabe mostrando maiores ganhos de CMO absolutos em comparação ao alendronato.**<sup>1</sup>

No estudo **ARCH original**, **12 meses de tratamento com o romosozumabe reduziram o risco de novas fraturas vertebrais em 37% em comparação ao alendronato** ( $p = 0,003$ ), provavelmente pelos maiores ganhos de DMO, CMO e pelo incremento da resistência óssea vertebral.<sup>2</sup>

**O efeito na redução do risco de fratura foi mantido quando os pacientes migraram para o alendronato (grupo do romosozumabe para o alendronato) a partir do mês 12 até o final do estudo, com redução de 48% do risco de novas fraturas vertebrais em comparação com o grupo que recebeu apenas alendronato no mês 24 ( $p < 0,001$ ) e posteriormente.<sup>2</sup>**

**Pacientes na sequência do romosozumabe para o alendronato demonstraram maior resistência óssea diante do aumento absoluto no CMO total, em comparação ao outro grupo, que recebeu apenas alendronato ( $p = 0,006$ ).<sup>1</sup>**

Uma observação interessante foi o aumento, proporcionalmente muito maior, da resistência óssea perante os ganhos percentuais de massa óssea, seja em relação à DMO, seja em relação ao CMO. Como por exemplo o ganho de 25,8% de resistência óssea no grupo que fez a transição do romosozumabe para o alendronato, seis vezes maior que o aumento de 3,8% que foi observado no grupo que recebeu apenas alendronato<sup>1</sup> (Gráfico 3 - **VER**). 

Comparando os grupos, um da transição do romosozumabe para o alendronato e o outro do alendronato para alendronato, as respectivas alterações na DMOa pelo DXA foram de 16,7% e 7,8% e na DMOv total pela TCQ foram de 20,9% e 8,4%. As mudanças percentuais entre os grupos de tratamento foram mais expressivas, quando avaliadas em relação a resistência vertebral do que em relação a DMO ou CMO. Aos 24 meses, a alteração percentual a partir da linha basal na resistência vertebral para o grupo romosozumabe com transição para o alendronato foi de 25,8%, que foi mais de seis vezes superior em comparação à alteração de 3,8% para o grupo alendronato na sequência para o alendronato.

As mudanças percentuais na DMO, avaliadas por DXA ou TCQ, podem subestimar o efeito relativo do tratamento na resistência vertebral ao comparar os dois grupos de tratamento, embora em grande parte a resistência possa ser explicada pela mudança absoluta na DMO ou no CMO. A correlação foi altamente significativa entre a mudança absoluta na resistência vertebral e a mudança absoluta na DMOv (coeficiente de determinação [ $R^2$ ] = 0,56-0,67 para os dois tratamentos) e entre o CMO ( $R^2 = 0,52-0,76$ ), indicando que uma porção apreciável da mudança na resistência vertebral pode ser diretamente atribuída às alterações subjacentes na DMOv e no CMO.<sup>1</sup>

Como conclusão, os autores demonstraram que, **em comparação com o alendronato, o romosozumabe melhorou significativamente DMOa, DMOv e CMO na coluna lombar. Essas mudanças foram acompanhadas por incrementos na resistência óssea vertebral estimada pela AEF, que se correlacionou altamente com os aumentos na DMOv (TCQ) e no CMO.** As melhorias na DMO/CMO e na resistência vertebral ocorreram rapidamente, logo aos 6 meses após o início do tratamento com romosozumabe, e foram mantidas durante 12 meses e além, após a transição para o alendronato. Grande parte da porção óssea recém-formada acumulou-se no compartimento cortical, com romosozumabe mostrando maiores ganhos de CMO absolutos do que foi observado com o alendronato. **Essas melhorias densitométricas e estruturais são consistentes com a maior redução do risco de fratura observada no ARCH com a sequência de romosozumabe para alendronato em comparação com a sequência de alendronato para alendronato.<sup>1</sup>**

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

**Esses resultados apoiam o uso de romosozumabe como terapia de primeira linha em tratamento de pacientes com risco muito alto de fratura para ganhos rápidos na DMO e resistência óssea.<sup>1</sup>**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown JP, Engelke K, Keaveny TM, et al. Romosozumab improves lumbar spine bone mass and bone strength parameters relative to alendronate in postmenopausal women: results from the Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk (ARCH) trial. *J Bone Miner Res.* 2021;0(0):1-14. PMID: 34190361. 2. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417-27.



### Dr. Claudio Mancini

Ortopedista | CRM/MS 3.751 | RQE 2.207 | TEOT 7.354  
Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT).  
Ex-presidente da SBOT/MS (2007-2010).  
Ex-presidente da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo (ABOOM) (2016-2017).  
Diretor científico da ABOOM.  
Titulado em Densitometria Óssea pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR).



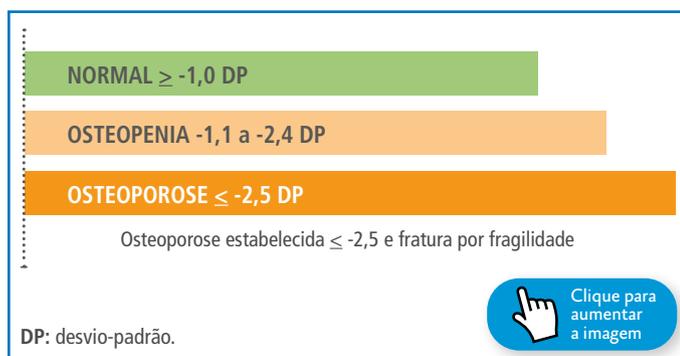
Clique e assista ao vídeo de apresentação feito pelo médico.

## Osteoporose pós-menopausa: últimas diretrizes

Neste artigo serão comentadas as últimas diretrizes sobre a osteoporose pós-menopausa publicadas em 2021 pela *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Os autores fizeram uma revisão sobre o assunto e discorreram sobre a definição da osteoporose, o diagnóstico, os tratamentos não farmacológico e farmacológico, como proceder no tratamento farmacológico e quais são os medicamentos ativos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso comercial, além de lembrar cada medicamento atualmente usado no tratamento da osteoporose.

### AS DIRETRIZES

O conceito de osteoporose permanece inalterado e está bem estabelecido desde a sua **última revisão**, em 1984, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), assim como a definição de osteoporose com base na densidade mineral óssea (DMO), como demonstrado na Figura 1.<sup>1,2</sup>



**Figura 1.** Classificação densitométrica da osteoporose.

Adaptado de: Kanis JA, 2002.<sup>2</sup>

Um comentário relevante focou na ferramenta de avaliação do risco de fraturas (**FRAX<sup>®</sup>**), presente em um grande número de países, inclusive no Brasil, cuja finalidade é definir a probabilidade do risco de uma fratura em 10 anos e auxiliar o médico na tomada de decisão terapêutica para o seu paciente.<sup>2</sup>

Sobre o diagnóstico da osteoporose, seguem os mesmos princípios em obter uma história clínica robusta, a solicitação de exames laboratoriais para avaliar causas secundárias, exame radiográfico da coluna dorsal e lombar para avaliar possibilidades de fraturas subclínicas ou de fragilidade óssea, a densitometria óssea como padrão ouro e a introdução do FRAX<sup>®</sup> como descrito acima.<sup>2</sup>

Os autores reforçaram a necessidade da suplementação de cálcio em 1.200 mg/dia para mulheres acima dos 50 anos; reposição com suplementação de vitamina D3 se necessário, com dosagem de 1.000 a 2.000 UI/dia para manter os níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD) entre 30 e 50 ng/mL; reduzir a ingestão de álcool a menos de duas doses por dia, assim como para o consumo de cafeína; além de cessar o tabagismo e praticar atividade física, como musculação.<sup>3</sup>

Um dos pontos interessantes nesta revisão foi no quesito de tomada da decisão farmacológica. **Já está bem estabelecido que deve-se iniciar o tratamento nos pacientes em que o T-score esteja na faixa da osteoporose ou que tenham sofrido fraturas por fragilidade prévias.<sup>3</sup>**

Vale ressaltar que estudo prévio observou que **muitos pacientes com quadro de osteopenia também apresentavam um grande número de fraturas, superando até os próprios pacientes diagnosticados com osteoporose**, reforçando o conceito de que o tratamento utilizando os medicamentos ativos deve ser considerado pelo médico assistente.<sup>3,4</sup>

Adicionalmente, os autores focaram também na estratificação de pacientes em alto risco para fraturas e nas abordagens terapêuticas pertinentes nesse cenário.<sup>5</sup>

#### **Atualização das Diretrizes Europeias**

utiliza essa estratificação em pacientes com baixo risco, alto risco e muito alto risco para fraturas com base nos fatores clínicos como idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC) e fraturas anteriores com ou sem análise da densidade mineral óssea (DMO).<sup>5</sup> Estratificar o paciente em alto risco para fratura pode influenciar na seleção do tratamento inicial, bem como a duração da terapia. A maioria dos pacientes inicia o tratamento devido ao alto risco de fratura. Algumas pessoas com risco muito alto de fratura podem exigir tratamento mais agressivo para reduzir, até um nível aceitável, o risco de fratura.<sup>4-6</sup>

Dentro do arsenal terapêutico para o tratamento da osteoporose disponível atualmente, existem opções que apresentam rápida ação e consequente redução no risco de fraturas. Dos medicamentos disponíveis, os bisfosfonatos são a classe mais amplamente usada para o tratamento da osteoporose. Em uma revisão realizada entre 2005 e 2009, os bisfosfonatos apresentaram evidências de eficácia antifratura de amplo espectro e foi confirmada a eficácia na prevenção de fraturas vertebrais para medicamentos como alendronato, risedronato, ácido zoledrônico e ibandronato, em comparação com placebo.<sup>3,7</sup> Alendronato, risedronato e ácido zoledrônico também reduzem o risco de fraturas de quadril e de outras fraturas não vertebrais.<sup>7</sup>

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio, com efeitos agonísticos nos ossos. O principal ensaio de eficácia do raloxifeno foi o ensaio ***Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*** (MORE). O raloxifeno demonstrou reduzir o risco

de fratura vertebral. Nenhuma diferença significativa na redução não vertebral e de fratura de quadril foi observada.<sup>8</sup>

A calcitonina é mais útil como agente alternativo após uma fratura vertebral aguda, devido aos seus efeitos analgésicos sistêmicos. Tem efeito modesto na DMO e na redução do risco de fratura e é recomendada para ser usada com um antirreabsortivo mais forte, quando possível.<sup>3</sup>

O estrogênio é aprovado pelo FDA para a prevenção da osteoporose pós-menopausa com a advertência adicional, “ao prescrever apenas para a prevenção da osteoporose pós-menopausa, a terapia deve ser considerada apenas para mulheres com risco significativo de osteoporose e para as quais medicamentos não estrogênicos não são considerados apropriados”. As recomendações atuais são: usar estrogênio para o alívio dos sintomas da menopausa na dose mais baixa necessária e pelo menor tempo possível.<sup>3</sup>

“Romosozumabe [...] possui efeito antirreabsortivo e anabólico e está aprovado para o tratamento de osteoporose em mulheres pós-menopausa.”<sup>3</sup>

**Denosumabe** é um anticorpo monoclonal humano que inibe a reabsorção óssea mediada por osteoclastos e tem como alvo o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL). Quando o RANKL se liga ao seu receptor RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa B) nos osteoclastos e precursores dos osteoclastos, atua como um mediador-chave da diferenciação, ação e sobrevivência dos osteoclastos. Esse processo é antagonizado por um receptor chamado osteoprotegerina (OPG), que se liga ao RANKL e evita a ativação dos osteoclastos. O denosumabe atua como um mímico da OPG, diminuindo a diferenciação, ativação e ação dos osteoclastos. **É aprovado pelo FDA para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, osteoporose masculina e osteoporose induzida por glicocorticoides,<sup>3</sup> bem como para perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer.**

Teriparatida é um agente anabólico aprovado para o tratamento da osteoporose pós-menopausa

e da osteoporose masculina e, posteriormente, para osteoporose induzida por glicocorticoides. A teriparatida está aprovada para tratamento por até 2 anos para a redução de fraturas vertebrais e não vertebrais. Uma vez que o curso de tratamento é concluído, o uso de terapias antirreabsortivas para a osteoporose para manter o ganho de densidade óssea é recomendado.<sup>3</sup>

**Romsozumabe** é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a esclerostina. O bloqueio da ligação da esclerostina aos osteoblastos promove diferenciação e ativação dos osteoblastos, além de contribuir com a diminuição dos ativadores de osteoclasto, como RANKL, configurando um duplo mecanismo de ação com aumento da formação e diminuição da reabsorção óssea. **O fármaco possui efeito antirreabsortivo e anabólico e está aprovado para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa.<sup>3</sup>**

No momento, o uso da abaloparatida não está aprovado no Brasil.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As diretrizes mais recentes da *American Association of Clinical Endocrinology (AACE)*, da *Endocrine Society* e do *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)/International Osteoporosis Foundation (IOF)* foram atualizadas e, em sua maioria, concordam em suas recomendações quanto à estratificação de risco, terapia inicial e duração do tratamento, bem como acompanhamento de pacientes em longo prazo.<sup>3</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series – 843, Geneva; 1994.
2. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359(9321):1929-36.
3. Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: Latest Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(2):167-78.
4. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgaa048.
5. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, 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. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020;31(4):797-8.
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30:3-44.
7. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):209-17.
8. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in post-menopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators [published correction appears in *JAMA* 1999;282(22):2124]. *JAMA.* 1999;282(7):637-45.



# EVENITY®

romosozumabe

Uma nova maneira de fortalecer os ossos\* dos pacientes após uma fratura por fragilidade.<sup>1,5</sup>



Imagem Ilustrativa



Reduz o risco de fraturas<sup>1</sup>

Redução significativa no risco de novas fraturas vertebrais, clínicas e não vertebrais vs. alendronato.

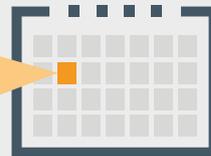


Constrói rapidamente ossos novos e mais fortes nos principais locais<sup>\*2,3,4</sup>

\* Construção relacionada ao aumento da formação óssea com ganho de densidade mineral óssea e redução da reabsorção óssea nos locais



1 DOSE (2 INJEÇÕES)



1X POR MÊS



POR 12 MESES

Adaptado de referência 1

Para acessar o portal de Evenity®, [clique aqui](#)



# prolia®

denosumabe



Imagem Ilustrativa



Sem necessidade de preparo prévio<sup>Δ</sup> à administração<sup>6,7,8</sup>



Segurança e Tolerabilidade por pelo menos 10 anos<sup>9</sup>



Redução do risco de fratura em todos\* os sítios avaliados<sup>9</sup>

[Clique aqui](#) para acessar a minibula de Evenity® e Prolia®.

Δ Relacionado a preparações prévias à aplicação  
\*quadril, vertebral e não vertebral

1. Bula EVENITY® (romosozumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 17/05/2021. 2. Saag K, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. New England Journal. 2017; 377(15). 3. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2016;375:1532–1543. 4. Langdahl B, Libanati C, Crittenden D, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. 5. Prather C, Adams E, Zentgraf W. Romosozumab: A first-in-class sclerostin inhibitor for osteoporosis. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(23):1949–1956. 6. Bula Prolia® (denosumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 19/02/2021. 7. Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. Ther Adv Chronic Dis. 2010 May; 1(3): 115–128. 8. Hamdy RC. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. Drug Des Devel Ther. 2010; 4: 321–335. 9. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, 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):513–523.

Material promocional aprovado de acordo com as regulamentações locais, destinado apenas aos profissionais da saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. A Amgen recomenda o uso de seus medicamentos, de acordo com a aprovação regulatória local. Todas as referências citadas neste material estão disponíveis mediante solicitação dos profissionais da saúde ao SIC (Serviço de Informações Científicas), através do número gratuito 0800 742 0800 e/ou e-mail sicbrasil@amgen.com.

PR-EVE-BRA-000014-10-2021 / Aprovado no mês de dezembro de 2021.

AMGEN®

0800 264 0800  
SAC  
sacbrasil@amgen.com

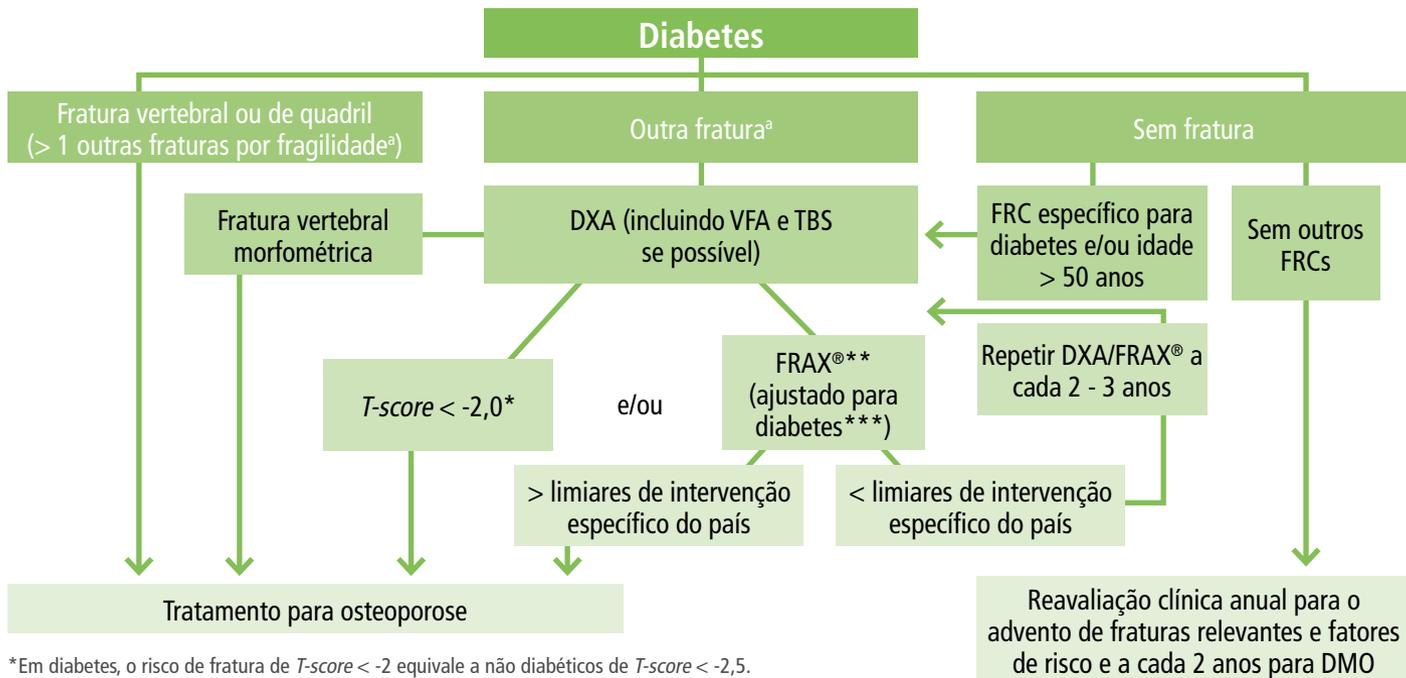
SERVICO DE INFORMACOES  
CIENTIFICAS  
SIC  
0800 742 0800  
sicbrasil@amgen.com

**Tabela 2.** Efeitos das medicações usadas no tratamento do diabetes melito sobre DMO e risco de fraturas

Medicamentos	DMO	Risco de fratura
Metformina	=/↑	↓/=
Sulfonilureias	NA	↓/=/↑
Tiazolidinedionas	↓↓/=	↑↑/=
Incretinas		
Análogo de GLP-1	↑/=	=
Inibidor da DPP4	--	↓/=
Inibidores de SGLT2	=	=/↑
Insulina	=	↑

↑: aumento; ↓: diminuição; =: sem alteração; N/A: não disponível; GLP-1: peptídeo-1 semelhante ao glucagon; DPP4: dipeptidil peptidase 4; SGLT2: cotransportador sódio-glicose do tipo 2; DMO: densidade mineral óssea.

Adaptado de: Ferrari SL, *et al.*, 2018.<sup>1</sup>



\*Em diabetes, o risco de fratura de  $T\text{-score} < -2$  equivale a não diabéticos de  $T\text{-score} < -2,5$ .

\*\*Dependendo dos *guidelines* específicos para terapia em cada país.

\*\*\*Por exemplo, com TBS e/ou artrite reumatoide - sim.

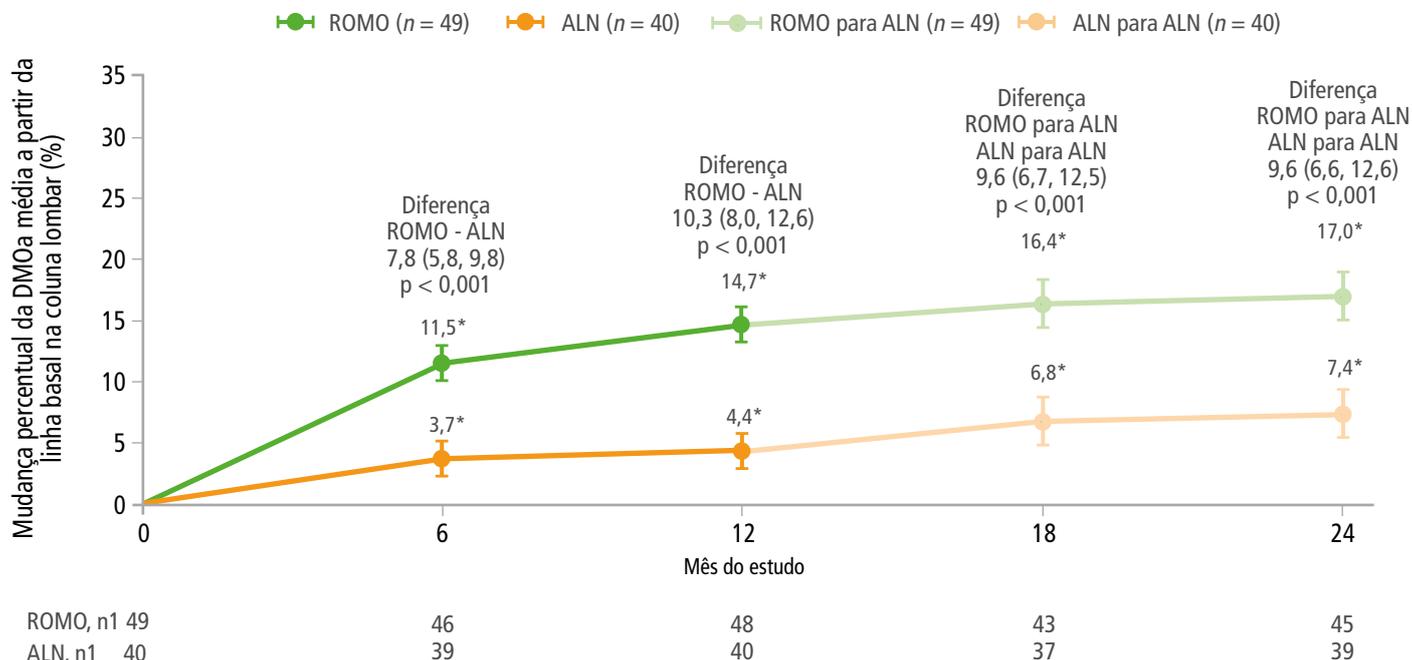
ªEm alguns países, fraturas no úmero ou na pélvis também são suficientes para iniciar a terapia; por outro lado, poderia ser requerido mais do que uma fratura que não seja no quadril ou vertebral para iniciar a terapia; alternativamente, fratura por fragilidade que não seja no quadril ou vertebral deve induzir a mais exames para avaliar o risco de fratura.

DXA: raio-X de dupla energia; VFA: avaliação de fraturas vertebrais; TBS: escore de osso trabecular; FRC: fatores de risco clínico; DMO: densidade mineral óssea.

Adaptado de: Ferrari SL, et al., 2018.<sup>1</sup>

**Figura 1.** Avaliação do risco de fraturas em pacientes com diabetes melito.

# Gráfico 1. Alteração percentual da DMOa a partir da linha basal na coluna lombar no tratamento com o romosozumabe ou o alendronato nos meses 6, 12, 18 e 24 avaliada por densitometria óssea



\*p < 0,001 vs. linha de base

n: número de pacientes randomizados inscritos para avaliação de imagem TCQ/AEF no subestudo ARCH com valores na linha de base e uma ou mais visitas pós-linha de base; n1: número de pacientes com valores naquele momento; ROMO: romosozumabe; ALN: alendronato; IC: intervalo de confiança; TCQ: tomografia computadorizada quantitativa; AEF: análise dos elementos finitos; DMOa: densidade mineral óssea areal; ARCH: Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk.

Adaptado de: Brown JP, et al., 2021.<sup>1</sup>

**Tabela 1.** Alteração percentual da DMOv a partir da linha basal na coluna lombar (total, cortical e trabecular) no tratamento com o romosozumabe ou o alendronato nos meses 6, 12 e 24

	Alteração percentual da DMOv a partir da linha basal			
	Romsozumabe/ Alendronato n = 40 % (IC 95%)	Alendronato/ Alendronato n = 36 % (IC 95%)	Diferença (Romsozumabe - Alendronato) n = 40 % (IC 95%)	p = valor para a diferença
<b>Mês 6</b>				
Total	17,7 (14,5, 20,8)*	5,6 (3,7, 7,6)*	12,0 (8,3, 15,8)	p < 0,001
Cortical	13,4 (11,3, 15,6)*	4,6 (2,8, 6,4)*	8,9 (6,1, 11,7)	p < 0,001
Trabecular	20,7 (14,8, 26,6)*	3,8 (-3,3, 11,0)†	16,9 (7,5, 26,2)	p < 0,001
Diferença (trabecular menos cortical)	7,5 (3,0, 11,9) p = 0,001	-1,0 (-8,0, 6,0) p = 0,780	8,5 (0,2, 16,7)	p = 0,045
<b>Mês 12</b>				
Total	21,9 (18,8, 25,1)*	7,3 (5,0, 9,7)*	14,6 (10,7, 18,5)	p < 0,001
Cortical	16,1 (13,7, 18,5)*	5,9 (4,0, 7,7)*	10,2 (7,2, 13,3)	p < 0,001
Trabecular	25,4 (19,4, 31,3)*	5,9 (-1,6, 13,5)†	19,4 (9,8, 29,1)	p < 0,001
Diferença (trabecular menos cortical)	9,3 (4,8, 13,9) p < 0,001	0,1 (-7,0, 7,0) p = 0,990	9,3 (0,9, 17,6)	p = 0,031
<b>Mês 24</b>				
Total	21,4 (17,5, 25,3)*	7,9 (5,2, 10,6)	13,5 (8,7, 18,3)	p < 0,001
Cortical	17,8 (15,2, 20,5)*	5,2 (3,2, 7,2)*	12,7 (9,3, 16,0)	p < 0,001
Trabecular	21,4 (14,4, 28,4)*	5,2 (-7,4, 17,8)†	16,2 (1,7, 30,8)	p = 0,030
Diferença (trabecular menos cortical)	3,9 (-2,3, 10,0) p = 0,220	-0,3 (-12,9, 12,2) p = 0,960	4,2 (-9,9, 18,2)	p = 0,55

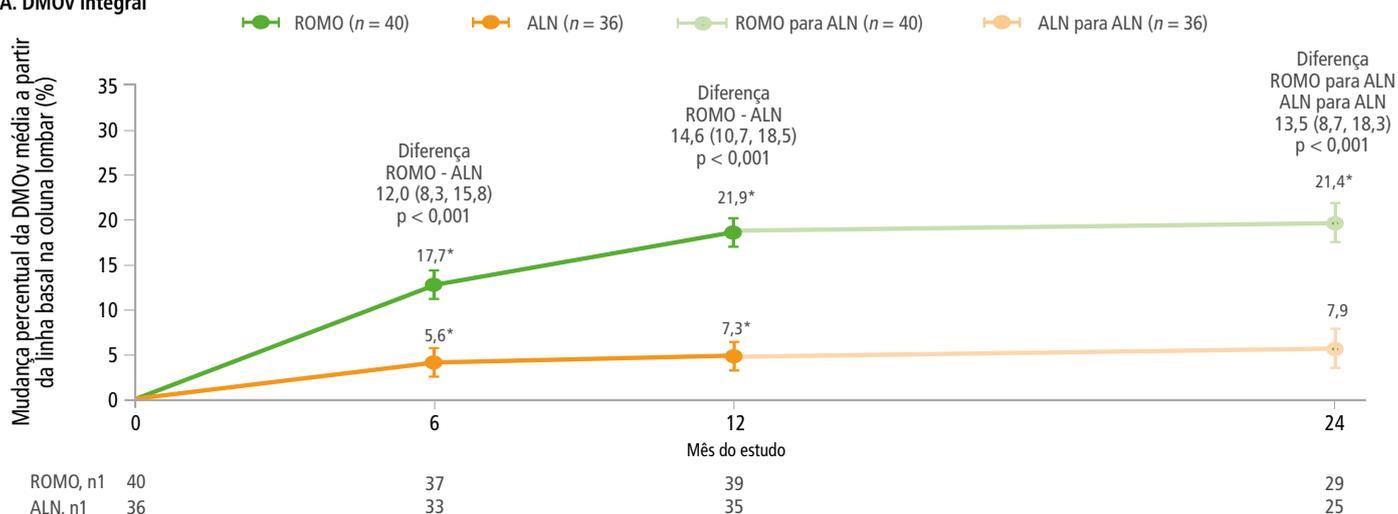
Adaptado de: Brown JP, et al., 2021.<sup>1</sup>

\*p < 0,001 versus linha de base; †p > 0,05 versus linha de base

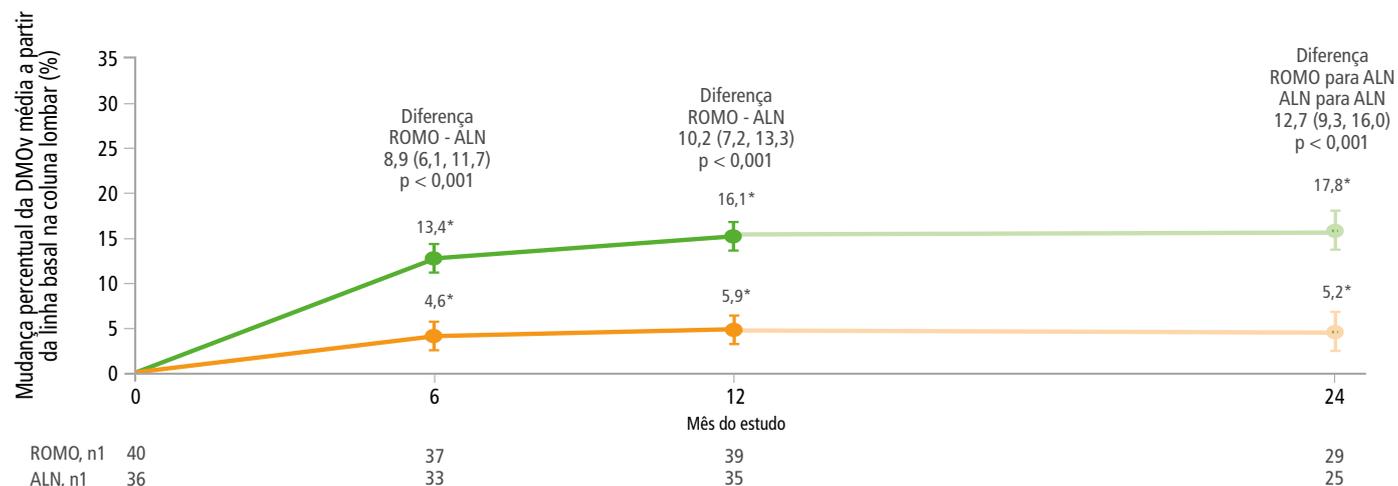
n: número de pacientes randomizados inscritos para avaliação de imagem TCQ/AEF do subestudo ARCH e com valores na linha de base e visita para TCQ ≥ 1 para linha de base posterior; IC: intervalo de confiança; TCQ: tomografia computadorizada quantitativa; AEF: análise dos elementos finitos; DMOv: densidade mineral óssea volumétrica; ARCH: Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk.

## Gráfico 2. Variação percentual média da DMOv a partir da linha basal na coluna lombar durante o tratamento com o romosozumabe ou o alendronato nos meses 6, 12 e 24 analisados pela TCQ: DMOv total (A), DMOv cortical (B) e DMOv trabecular (C)

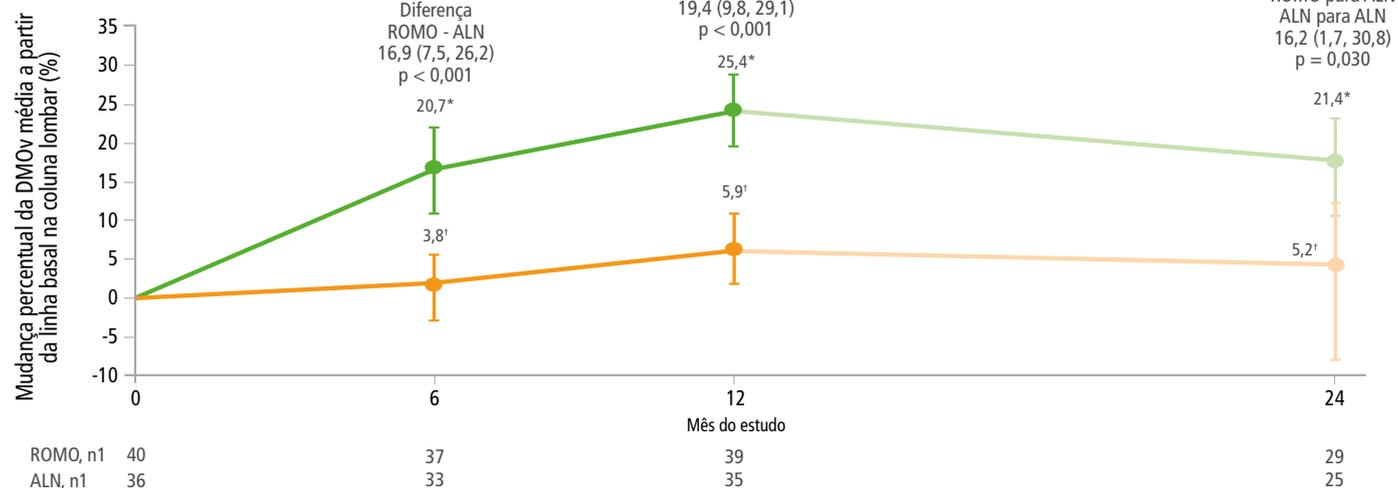
### A. DMOv integral



### B. DMOv cortical



### C. DMOv trabecular



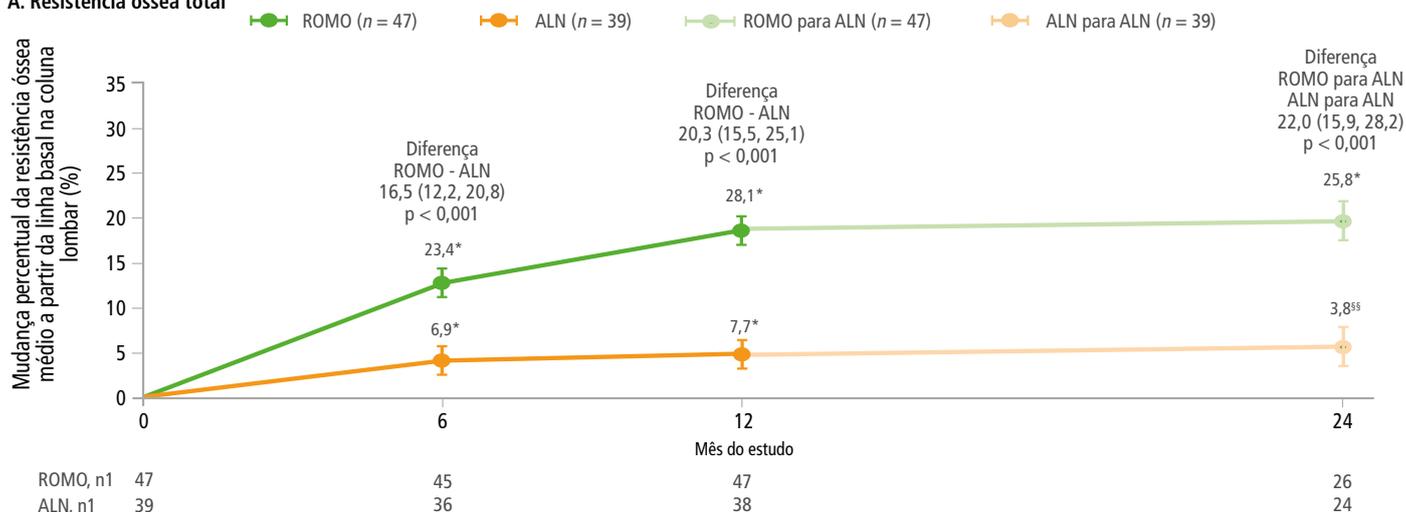
\*p < 0,001 vs. linha de base; †p > 0,05 vs. linha de base

n: número de pacientes randomizados inscritos para avaliação de imagem TCQ/AEF no subestudo ARCH com valores na linha de base e uma ou mais visitas pós-linha de base; n1: número de pacientes com valores naquele momento; ROMO: romosozumabe; ALN: alendronato; IC: intervalo de confiança; TCQ: tomografia computadorizada quantitativa; AEF: análise dos elementos finitos; DMOa: densidade mineral óssea areal; ARCH: Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk.

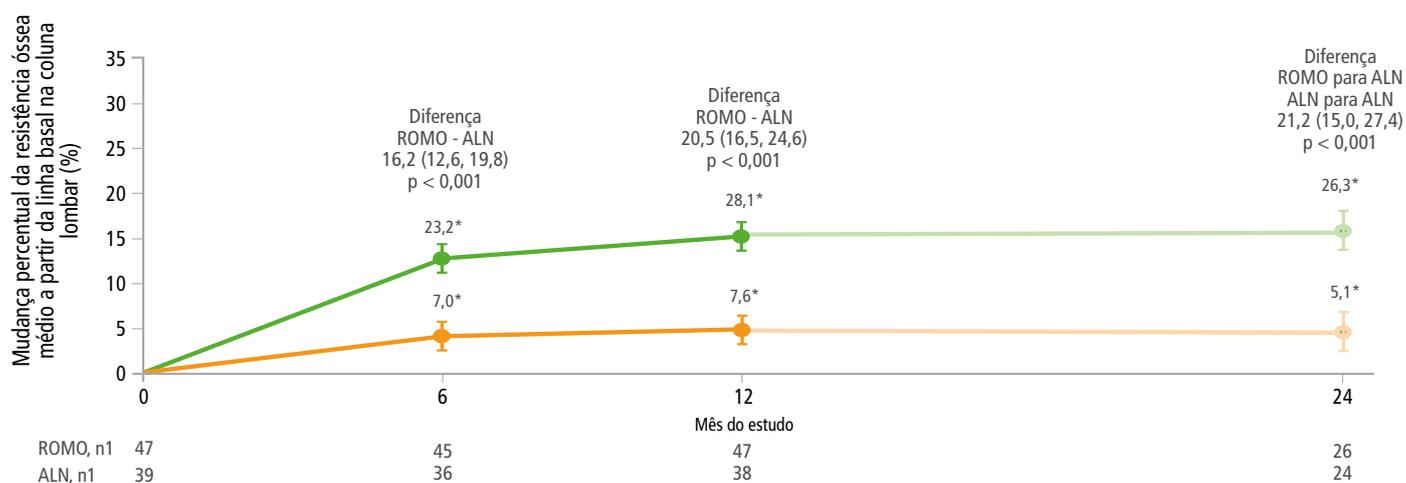
Adaptado de: Brown JP, et al., 2021.<sup>1</sup>

### Gráfico 3. Alteração percentual da resistência óssea a partir da linha basal na coluna lombar no tratamento com o romosozumabe ou o alendronato nos meses 6, 12 e 24 analisada pela AEF: resistência óssea total (A), resistência óssea cortical (B) e resistência óssea trabecular (C)

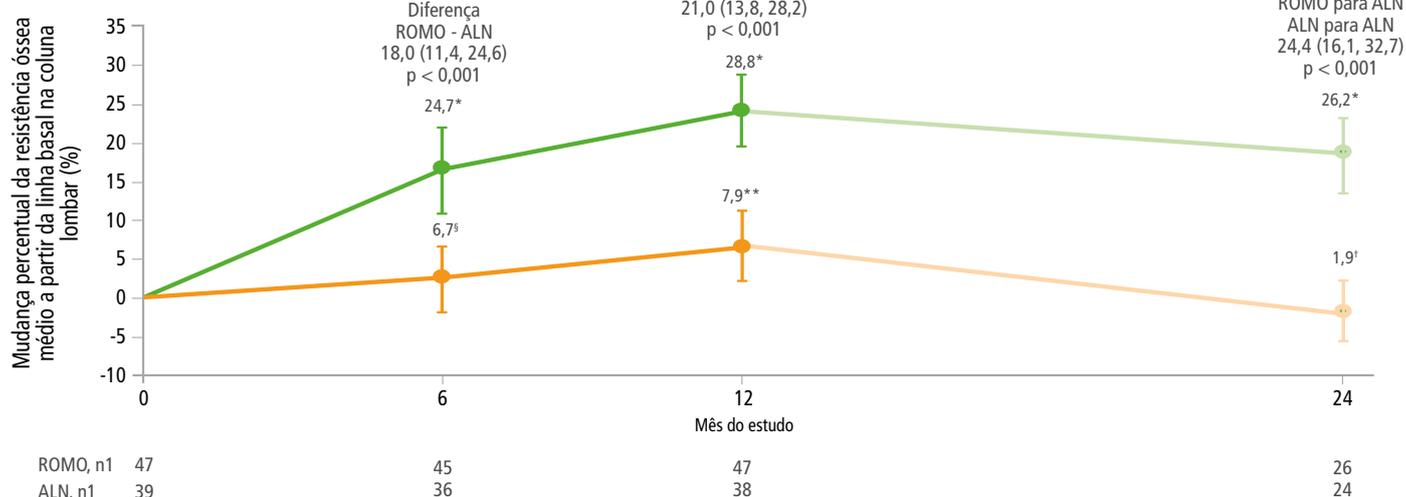
#### A. Resistência óssea total



#### B. Resistência óssea cortical



#### C. Resistência óssea trabecular



\*p < 0,001 vs. linha de base; \*\*p = 0,001 vs. linha de base; §p = 0,003 vs. linha de base; §§p = 0,013 vs. linha de base; †p > 0,05 vs. linha de base

n: número de pacientes randomizados inscritos para avaliação de imagem TCQ/AEF no subestudo ARCH com valores na linha de base e uma ou mais visitas pós-linha de base; n1: número de pacientes com valores naquele momento; ROMO: romosozumabe; ALN: alendronato; IC: intervalo de confiança; TCQ: tomografia computadorizada quantitativa; AEF: análise dos elementos finitos; DMOa: densidade mineral óssea areal; ARCH: Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk.

Adaptado de: Brown JP, et al., 2021.<sup>1</sup>

**NORMAL  $\geq -1,0$  DP**

**OSTEOPENIA -1,1 a -2,4 DP**

**OSTEOPOROSE  $\leq -2,5$  DP**

Osteoporose estabelecida  $\leq -2,5$  e fratura por fragilidade

DP: desvio-padrão.

Adaptado de: Kanis JA, 2002.<sup>2</sup>

**Figura 1.** Classificação densitométrica da osteoporose.