

Osteoporose no climatério II: prevenção e tratamento

Osteoporosis in postmenopausal II: prevention and treatment

Tereza Maria Pereira Fontes¹
Luiz Felipe Bittencourt de Araújo²
Paulo Roberto Gonçalves Soares³

Palavras-chave

Osteoporose
Osteoporose pós-menopausa
Fraturas osteoporóticas

Keywords

Osteoporosis
Osteoporosis, postmenopausal
Osteoporotic fractures

Resumo

A osteoporose é uma doença que pode acarretar um enorme prejuízo na qualidade de vida dos pacientes em função das alterações no tecido ósseo, levando à fragilidade mecânica e consequente predisposição a fraturas e dor. Hoje, dispomos de medidas preventivas, do uso de suplementos e de várias drogas aprovadas para terapia farmacológica da osteoporose, no período pós-menopausa, revisadas neste artigo. Essas drogas apresentam características antirreabsortivas (bisfosfonatos, terapia estrogênica, agonistas seletivos dos receptores de estrogênio – SERM –, calcitonina e denozumabe), anabólicas (teriparatida – PTH) ou ambas, simultaneamente (anelato de estrôncio). A terapia estrogênica (TE) e a terapia com os bisfosfonatos compreendem as primeiras linhas de medicamentos utilizadas para prevenção e tratamento da osteoporose no climatério. Os medicamentos de segunda linha ficam reservados aos casos com evolução desfavorável com uso de TE e/ou bisfosfonatos, ou quando essas pacientes apresentem alguma enfermidade óssea associada (osteoporose secundária), necessitando de tratamento específico. Na falha ou impossibilidade da utilização dos medicamentos de segunda linha podemos utilizar o ranelato de estrôncio ou o denozumabe, pesando que os riscos dessas drogas precisam ser mais bem estudados.

Abstract

Osteoporosis is a disease that can cause a great loss of quality of life of patients according to the changes in bone tissue leading to mechanical fragility and consequent susceptibility to fractures and pain. Today, we offer preventive measures, the use of supplements and several drugs approved for pharmacologic therapy for osteoporosis in postmenopausal, reviewed in this article. These drugs have anti resorptive characteristics (bisphosphonates, estrogen, selective estrogen receptor modulators – SERM –, calcitonin and denozumab), anabolic (teriparatide – PTH) or both, simultaneously (strontium ranelate). Estrogen therapy (ET) and therapy with bisphosphonates comprise the first line drugs used for prevention and treatment of osteoporosis in the climacteric. The second-line drugs are reserved to cases with unfavorable outcome with the use of TE and/or bisphosphonates, or when these patients have a disease associated with bone (secondary osteoporosis), requiring specific treatment. In the failure or inability of use of second-line drugs, we can use the strontium ranelate or denozumab, weighing the risks of these drugs that need to be further studied.

¹Professora Doutora da Universidade Gama Filho – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; médica do Hospital de Ensino da Piedade – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Professor Doutor da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ) e da Universidade Gama Filho – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Docente da Universidade Gama Filho – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Responsável pelo Ambulatório de Climatério do Hospital de Ensino da Piedade – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Tereza Maria Pereira Fontes – Rua Desembargador Izidro, 129, apto. 201 – Tijuca – CEP: 20521-160 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: terezafontes@globo.com

Conflito de interesse: não há

Introdução

A osteoporose é uma doença que pode acarretar um enorme prejuízo na qualidade de vida dos pacientes em função das alterações no tecido ósseo que levam à fragilidade mecânica e à consequente predisposição a fraturas e dor.

Representa não só um problema social, mas também econômico, pelos altos custos gerados com os cuidados que envolvem essa enfermidade. As mulheres são mais acometidas pela osteoporose do que os homens. O risco começa, em geral, acima dos 50 anos de idade, em função do aumento da velocidade de perda de massa óssea pelo hipostrogenismo, principalmente nos dez primeiros anos pós-menopausa¹ (B).

Dessa forma, a atenção à saúde óssea da mulher no climatério deve ser redobrada por parte do ginecologista, que, muitas vezes, é o único especialista visitado periodicamente pela paciente.

Hoje, dispomos do conhecimento de medidas preventivas, uso de suplementos e de várias drogas aprovadas para terapia farmacológica da osteoporose, revisados neste artigo, e que podem minimizar o risco de fraturas, melhorando a qualidade de vida das pacientes.

Objetivo

O objetivo do artigo foi reunir, de forma prática e clara, o maior número de informações atuais sobre as diversas drogas utilizadas na terapia farmacológica da osteoporose na mulher, no período pós-menopausa. A decisão mais adequada, no momento da prescrição, depende do conhecimento das informações sobre o mecanismo de ação das drogas, potência de ação nos diferentes sítios ósseos e efeitos adversos de cada medicamento, todas decisivas para o sucesso do tratamento.

Metodologia

Este é um artigo de revisão, no qual foram analisados os principais estudos já publicados sobre osteoporose. A busca dos trabalhos foi feita entre fevereiro e novembro de 2011, através da página virtual da biblioteca regional de medicina (BIREME), nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library* (SciELO) e Cochrane, na da biblioteca americana *National Library of Medicine* (NLM), na base de dados do *Public MEDLINE* (PubMed). Utilizamos as seguintes palavras-chave: osteoporose/*osteoporosis*, osteoporose pós-menopausa/*osteoporosis postmenopausal*, fraturas osteoporóticas/*osteoporotic fractures*. Foram encontrados,

no total, 1.639 artigos na BIREME e 1.799 no PubMed, do ano de 1971 até 2012. Utilizamos como critério de inclusão todos os artigos que abordavam prevenção e tratamento no período pós-menopausa e, de exclusão, os artigos que abordavam apenas dados epidemiológicos, conceito, classificação e diagnóstico de osteoporose.

Elegemos 111 artigos que, segundo nossa avaliação, continham informações mais pertinentes sobre o tema, procurando selecionar os de maiores níveis de evidência clínica, de acordo com a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), assim como consultamos os mais atuais *Guidelines* norte-americano, europeu e brasileiro sobre osteoporose.

Discussão

Uma boa opção é prevenir, ao longo da vida, a exposição a fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose, como evitar o uso do tabaco e o uso crônico de bebidas alcoólicas, assim como adotar medidas para redução do risco, dentre as quais destacamos a ingestão adequada de cálcio e vitamina D² (A) e a prática de exercícios de fortalecimento muscular³⁻⁵ (D) (Quadro 1).

Suplementos

A reposição de nutrientes, como o cálcio e a vitamina D, pode ser feita através de uma dieta balanceada, da ingestão de suplementos alimentares na forma de preparados comerciais comestíveis ou concentrados em comprimidos, cápsulas, pós ou líquidos, e da exposição à luz solar.

A recomendação da *National Academy of Sciences* (NAS) é de que mulheres com mais de 50 anos consumam, pelo menos, 1.200 mg por dia de cálcio elementar. Um consumo acima desses valores não mostra benefícios e ainda pode trazer o desenvolvimento de cálculos renais ou doença cardiovascular. Em geral, as mulheres na pós-menopausa consomem apenas de 600–700 mg de cálcio (1 copo de leite/1 iogurte/1 fatia de queijo) na sua dieta diária, necessitando de um complemento de mais 600 mg de cálcio por dia^{6,7} (D). O cálcio é um mineral que desempenha um papel essencial no desenvolvimento e manutenção de um esqueleto saudável. Se a ingestão é inadequada, o cálcio é mobilizado do esqueleto para manter um nível normal de cálcio no sangue. Além de ser um substrato para a mineralização óssea, o cálcio tem um efeito inibitório sobre a remodelação óssea através da supressão da circulação do hormônio da paratireoide⁷ (D). O uso isolado de cálcio (em suplementos alimentares) tem um pequeno efeito sobre a densidade óssea com uma tendência à redução de fraturas vertebrais, mas não está claro se o cálcio reduz a incidência de

Quadro 1 - Grau de recomendação e níveis de evidências segundo a classificação da Associação Médica Brasileira para a prevenção e terapêutica da osteoporose no climatério

			Grau de recomendação e nível de evidência
Prevenção e tratamento da osteoporose	Dieta rica em cálcio	O cálcio pode ser encontrado em várias fontes alimentares. Leite e seus derivados contêm a maior proporção de cálcio biodisponível e bem absorvido, embora outras fontes também possam ser utilizadas.	B
	Suplemento com cálcio	<ul style="list-style-type: none"> • Mulheres na pré-menopausa: 1.000 mg por dia; • Mulheres na pós-menopausa recebendo terapia de reposição hormonal: 1.000 mg por dia; 	B
		<ul style="list-style-type: none"> • Adolescentes e mulheres na pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal: 1.500 mg por dia; 	B
		Os suplementos de cálcio são disponíveis em vários tipos de sal. O mais utilizado na prática clínica é o carbonato de cálcio, que fornece 40% de cálcio elementar. Para melhor absorção do cálcio, recomenda-se que não se administre mais do que 500 mg por dose tomada e a ingestão seja após as refeições, quando o pH do estômago fica mais ácido, facilitando a absorção do cálcio.	B
Suplemento de vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> • A vitamina D pode ser obtida pela exposição solar, durante 15 a 20 min por dia, ou pela ingestão de alimentos ricos em vitamina D; • A suplementação de vitamina D (colecálciferol) com 800 a 1000 UI por dia, deve ser feita apenas nas mulheres que não alcancem um nível de exposição solar ou que não tenham a ingestão adequada (dosagem de 25 OH VIT D no soro ≥ 30 ng/mL). 	B	
Atividade física	Exercícios contra a gravidade são muito importantes. Caminhadas de 40 a 50 min por dia, 4 a 5 vezes por semana, é o mínimo necessário para a manutenção da densidade óssea. A musculação também deve ser recomendada.	A	
Prevenção da osteoporose	Drogas aprovadas FDA	<ul style="list-style-type: none"> • Estrogênios: doses mínimas; • Raloxifeno: 60 mg/dia, VO; • Alendronato: 5 mg/dia, VO; • Risedronato: 5 mg/dia ou 35 mg/semana ou 150 mg/mês, VO; • Ibandronato: 2,5 mg/dia ou 150 mg/mês, VO e 3mg a cada 3 meses, IV; • Zoledronato: 5 mg/100 mL infusão, IV, 1x a cada 2 anos. 	A
		<ul style="list-style-type: none"> • Estrogênios: doses mínimas; • Calcitonina: 200 UI <i>spray</i> nasal todos os dias; • Alendronato: 10 mg/dia ou 70 mg/semana, VO; • Risedronato: 5 mg/dia ou 35 mg/semana; 150 mg/mês, vo; • Ibandronato: 2,5 mg/dia ou 150 mg/mês, vo e 3 mg a cada 3 meses, IV; • Zoledronato: 5 mg/100 mL infusão IV, 1' por ano; • Etidronato 400 mg/dia; • Teriparatida (PTH): 20 μg/dia SC por um ano e meio a dois. 	A
Tratamento da osteoporose	Drogas aprovadas FDA		

VIT D: vitamina D; FDA: Food and Drug Administration; VO: via oral; SC: via subcutânea; IV: via intravenosa

fraturas não vertebrais⁸ (A). É importante avaliar a ingestão basal de cálcio antes de recomendar a suplementação. Além disso, a suplementação de cálcio é contraindicada para pacientes com hipercalcemia e litíase renal. Os sais de cálcio mais utilizados comercialmente são: o carbonato, fosfato e citrato, em várias dosagens e apresentações comerciais e devem ser ingeridos junto com alimentos para potencializar sua absorção.

A vitamina D (calciferol) atua como um hormônio que mantém as concentrações de cálcio e fósforo no sangue através do aumento ou diminuição da absorção desses minerais no intestino delgado. A vitamina D também regula o metabolismo ósseo e a deposição de cálcio nos ossos. Pode ser encontrada sob duas formas: o ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecálciferol (vitamina D₃). O ergocalciferol é produzido comercialmente a partir do esteroide ergosterol encontrado em vegetais e leveduras, e através de irradiação com luz ultravioleta. O colecálciferol é transformado pela ação dos raios solares a partir da provitamina

D₃ (7-deidrocolesterol) encontrada na pele humana. Ambas as formas D₂ e D₃ são hidroxiladas no fígado e rins a 25-hidroxicálciferol e subsequentemente à forma biologicamente ativa, o 1,25-di-hidroxicálciferol (calcitriol), que atua como um hormônio na regulação da absorção de cálcio no intestino e regulação dos níveis de cálcio em tecidos ósseos e renais. O uso de suplementos de Vitamina D diminui o risco de fraturas vertebrais e parece diminuir o de fraturas não vertebrais⁹ (A). No Brasil, a incidência de hipovitaminose D é alta, apesar de ser um país ensolarado, principalmente no final do inverno. Um recente estudo mostrou que a prevalência pode acometer 50% das mulheres no período pós-menopausa, ressaltando a importância da dosagem de 25(OH) vitamina D para o rastreamento dessas pacientes¹⁰ (C). A recomendação de suplemento de vitamina D (colecálciferol) é de 800 a 1.000 UI por dia nas mulheres acima dos 50 anos, mulheres que não alcancem um nível de exposição solar, ou que não tenham a ingestão adequada^{6,7} (D). As apresen-

tações comerciais, sem associações com outros medicamentos, são disponibilizadas em solução oral.

Drogas

Hoje existem vários fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento e prevenção da osteoporose na pós-menopausa, como os bisfosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato e o ácido zoledrônico), calcitonina, terapia estrogênica ou estroprogestiva, hormônio da paratireoide – teriparatida (PTH[1-34]) – e os agonistas seletivos dos receptores de estrogênios (SERM), como o raloxifeno^{7,11,12} (D) (Quadro 1).

Alguns medicamentos não aprovados pela FDA para tratamento e prevenção de fatores associados à osteoporose na pós-menopausa são usados na Europa e em outros países com essa finalidade, como alguns bisfosfonatos (etidronato, pamidronato, tiludronato), o calcitriol, o hormônio paratireoideiano (PTH[1-84]), o ranelato de estrôncio e a tibolona. Alguns desses medicamentos são aprovados pelo FDA para outras finalidades nos Estados Unidos da América (EUA). Os bisfosfonatos anteriormente citados, por exemplo, nos EUA, são utilizados no tratamento da doença de Paget, da hipercalemia relacionada a neoplasias e da miosite ossificante. O calcitriol, nos EUA, é aprovado para o tratamento do hipoparatiroidismo, pseudo hipoparatiroidismo, hipocalcemia e doença osteometabólica em pacientes em diálise renal. O PTH (1-84) aprovado para tratamento de osteoporose induzida por glicocorticoides⁷ (D). Na Europa, o etidronato, PTH (1-84) e ranelato de estrôncio são utilizados para tratamento nas mulheres pós-menopausa¹³ (D).

O objetivo do tratamento farmacológico nas mulheres no período pós-menopausa é diminuir a perda de massa óssea, melhorar a resistência e a qualidade óssea, reduzindo o risco de fraturas. Estudos clínicos têm demonstrado que é possível obter esse resultado reduzindo a reabsorção óssea (com drogas antirreabsortivas, como os bisfosfonatos, a terapia estrogênica, os SERM, o denozumabe e a calcitonina), aumentando a formação óssea (com drogas anabólicas como o paratormônio), ou ambas as ações na mesma droga (como o ranelato de estrôncio). O que há de ser avaliado na escolha da droga a ser prescrita, além da sua eficácia, é o seu perfil de segurança.

Os critérios estabelecidos para a terapia farmacológica da osteoporose das mulheres pós-menopausa⁷ (D) são:

- Apresentar previamente fratura de coluna ou fêmur proximal (clínica ou morfométrica);
- Osteoporose (T-score menor ou igual a -2,5 no colo do fêmur ou da coluna vertebral após uma avaliação adequada para excluir causas secundárias);

- Baixa massa óssea (osteopenia) (T-score entre -1,0 e -2,5 no colo do fêmur ou coluna) e uma probabilidade de 10 anos de uma fratura de quadril maior ou igual a 3%, ou uma probabilidade de 10 anos ou de uma probabilidade de uma fratura relacionada à osteoporose em quaisquer sítios maior ou igual a 20%, com base no *Fracture Risk Assessment tool* (FRAXTM)¹⁴ (D).

Terapia hormonal estrogênica (ou estroprogestivas)

A terapia estrogênica (TE) é recomendada em mulheres após a menopausa que tenham osteopenia e/ou osteoporose na coluna e/ou fêmur, com ou sem história de fratura. É mais eficaz quando ministrada a mulheres mais jovens nos primeiros anos após a menopausa, quando ainda não ocorreu grande perda da densidade óssea. A recomendação atual é que a TE seja empregada em todas as mulheres até 60 anos de idade, desde que não apresentem contraindicações para o seu uso¹⁵ (D).

O estrógeno age diretamente na massa óssea através de seus receptores presentes no osso (do tipo α e β , com predomínio do segundo), promovendo redução da remodelação óssea e da perda óssea. Indiretamente, aumenta a absorção intestinal de cálcio e a eliminação renal e, portanto, melhora o equilíbrio do cálcio^{5,7,16} (D) (Quadro 2). Em consequência dessas alterações, diminui o risco de fraturas.

Estudos indicam que 5 anos de terapia hormonal estroprogestiva podem diminuir o risco de fraturas vertebrais em 35 a 50% e de fraturas não vertebrais — quadril (fêmur proximal), punho, pelve e sacro, costelas, esterno, clavícula e úmero — em cerca de 25%. Em 10 anos ou mais anos de uso pode diminuir a taxa de todas as fraturas em cerca de 50%⁷ (D).

A terapia com estrogênios, nessa fase, tem como um dos objetivos a prevenção e tratamento da osteoporose, entretanto os benefícios são mais abrangentes¹⁷ (A). Nas pacientes com útero, faz-se necessário associar a progesterona para profilaxia do câncer de endométrio, como já demonstrado em vários estudos^{18,19} (A).

A estrogênio terapia é mais segura em mulheres na perimenopausa ou nos primeiros cinco anos após a menopausa. Mulheres há mais de dez anos na pós-menopausa ou com risco cardiovascular aumentado não devem ser submetidas à estrogênio terapia. As candidatas à TE devem ser saudáveis e apresentar baixo risco para doenças cardiovasculares. Com base nas evidências, os estrogênios não devem ser utilizados em mulheres com história pregressa de doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo, doença hepática em atividade e câncer de mama ou de endométrio^{20,21} (A).

Existem diversos tipos de terapia hormonal de acordo com o regime terapêutico, tipo de estrogênio e progestagênio e

Quadro 2 - Grau de recomendação e nível de evidência segundo a classificação da Associação Médica Brasileira para os benefícios da terapia estrogênica no climatério

Orientações	Grau de recomendação e nível de evidência
<p>Dados consistentes, obtidos de estudos de coorte de base populacional considerados de boa qualidade, indicam que a terapêutica estrogênica reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais por osteoporose. A diminuição no risco foi observada tanto em mulheres que faziam uso do tratamento quanto entre as ex-usuárias.</p> <p>O estrogênio promove:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ absorção de cálcio e vitamina D; • ↑ atividade osteoblástica; • ↓ atividade osteoclástica. <p>A terapia estrogênica diminui a remodelação óssea, preservando a massa óssea e a qualidade da microarquitetura do tecido ósseo.</p>	A

vias de administração e diversas apresentações no mercado – Quadros 3²² (D), 4^{5,23} (D) e 5^{5,23,24} (D).

Os preparados comerciais contendo esteroides podem ser administrados por via oral ou não oral. Esta última é representada pelas vias: vaginal, nasal, transdérmica (adesivo ou gel), intramuscular e por implantes subcutâneos. A via vaginal não está indicada para a TE sistêmica, podendo ser empregada na prevenção ou tratamento dos transtornos tróficos urogenitais.

O efeito estrogênico no osso independe da estrutura química; o etinilestradiol, os estrogênios conjugados e o 17 β-estradiol são igualmente eficazes; o estriol é inativo. A via de administração não é o mais importante, mas a dose sim. Exceto a via vaginal que não traz a concentração mínima sérica, a concentração de estradiol (E2) capaz de resultar na inibição da reabsorção óssea, em 90% das mulheres tratadas, é de 40 a 60 pg/mL de estradiol plasmático. Consegue-se esse nível com 0,625 mg/dia de estrogênios conjugados, 2 mg/dia de valerato de estradiol, 50 µg/dia de 17 β-estradiol sob forma de adesivo ou 1,5 µg/dia sob forma de gel. Contudo, estudos recentes mostram que doses mais baixas poderiam também atuar na inibição da reabsorção óssea²⁵ (D).

A via oral é uma das vias mais utilizadas pela sua praticidade, popularidade, menor custo e simplicidade. Em geral, nas pacientes com dislipidemia, a via oral é preferencial. Apesar da melhora geral no perfil lipídico (redução do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade – *low density lipoproteins* – LDL-C), e elevação da lipoproteína de alta densidade (*high density lipoproteins* – HDL-C), os estrogênios por via oral elevam o nível de triglicérides em 25%. Os estrogênios também produzem aumento na sensibilidade à insulina, podendo ser benéficos às pacientes climatéricas com diabetes. Em pacientes com hipertensão, a preferência é pela via parenteral, especialmente naquelas pacientes com resposta hipertensiva aos estrogênios²⁶ (D).

A maior vantagem da utilização da via parenteral — transdérmica, vaginal, intramuscular e subdérmica, nasal — é evitar a primeira passagem hepática, diminuindo as repercussões imediatas sobre as proteínas hepáticas (enzimas e fatores de coagulação), o perfil lipídico, a composição da bile e sobre o próprio parênquima hepático. Na utilização da via oral, há aumento do substrato de renina (angiotensinogênio), que, em longo prazo, parece determinar aumento da pressão arterial em alguns indivíduos, de modo idiossincrático. Entretanto, a via mais usada é a oral. A via subcutânea é uma via interessante principalmente em pacientes hysterectomizadas. Na via muscular, grande vantagem dos injetáveis é a baixa relação custo/benefício, algo que está de acordo com a realidade socioeconômica da nossa nação, principalmente na classe dos aposentados.

Os progestagênios são adicionados à terapia estrogênica somente nas pacientes com útero. A via de administração dos progestagênios é secundária à escolha dos estrogênios. No caso do uso de estrogênio oral ou de gel de estradiol, não há sentido em se utilizar um progestagênio parenteral, exceto se o risco cardiovascular que a paciente apresenta for muito alto, caso em que se deve optar pelo mínimo efeito progestagênico: uso de preparações para uso vaginal ou intrauterino, ou mesmo a oposição progestínica bi ou trimestral, ainda que por via oral. Por outro lado, se a escolha recair sobre o uso de adesivos transdérmicos, as opções já contendo progestagênio associado são mais práticas.

Outras terapias hormonais esteroides

Outros esteroides podem ser empregados para o tratamento das mulheres no climatério, como a tibolona e o raloxifeno (SERM) – Quadro 5^{5,23,24} (D).

Os SERM representam uma classe com um crescente número de compostos que atuam tanto como agonistas do receptor de estrogênio, como antagonistas em locais específicos. Embora o tamoxifeno tenha um efeito positivo sobre o osso e protetor

Quadro 3 - Regimes terapêuticos hormonais empregados no climatério

1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
									0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Estrogênio isolado contínuo																												
E ininterrupto																												
Progestagênio isolado cíclico																												
P na segunda fase por 14 dias																												
Estrogênio cíclico e Progestagênio cíclico																												
Esquema Cíclico combinado																												
21 ou 25 dias E/ 3 a 7 dias de pausa																												
2121 ou 25 dias P																												
Estrogênio cíclico e Progestagênio cíclico																												
Esquema Cíclico																												
21 ou 25 dias E/ 3 a 7 dias de pausa																												
10 a 14 dias P																												
Estrogênio contínuo e progestagênio cíclico mensal																												
Esquema Contínuo Cíclico ou Contínuo sequencial																												
E ininterrupto																												
10 a 14 dias de P por mês																												
Estrogênio contínuo e progestagênio cíclico																												
Esquema Contínuo Cíclico longo ou																												
bi ou semestral mensal																												
Contínuo sequencial de ciclo longo																												
E ininterrupto																												
10 a 14 dias de P a cada 2, 3 ou 6 meses																												
Estrogênio e progestagênio combinados contínuos																												
Esquema Contínuo combinado																												
(E ininterrupto/ P ininterrupto)																												
E ininterrupto																												
P ininterrupto																												
Estrogênio Progestagênios e Androgênios																												
Esquema Contínuo combinado contínuos ou cíclicos																												
E ininterrupto																												
P ininterrupta																												
A ininterrupto																												
E por 21 dias/pausa 7 dias																												
P por 21 dias/pausa 7 dias																												
A por 21 dias/pausa 7 dias																												
Estrogênio contínuo																												
Esquema Intermitente Combinado ou Contínuo Pulsátil																												
e progestagênios																												
3 dias sim/3 dias não																												
E ininterrupto																												
P	P	P	Pausa 3 dias																									

 Estrogênios (E)

 Progestagênios (P)

 Androgênio (A)

sobre a mama, hoje têm estudos questionando o aumento do risco de câncer endometrial, o eliminando como uma possível terapia para a osteoporose pós-menopausa.

Resultados de estudos clínicos e observacionais sugerem que tanto o raloxifeno quanto o tamoxifeno são menos potentes sobre o esqueleto do que o estrogênio²⁷ (D). Já, a tibolona parece ter um efeito similar aos estrogênios sobre a densidade mineral óssea, sem avaliação da redução do risco de fraturas²⁸ (A).

A tibolona é um tipo especial de esteroide com efeito estrogênico, progestagênico e androgênico fraco. É indicado na Europa para o

tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa e prevenção da osteoporose, pela sua alta eficácia, mas não é aprovado para uso nos EUA⁷ (D). Está relacionado a um aumento dos níveis séricos de HDL-colesterol e à incidência de acidente vascular cerebral (AVC), em mulheres idosas com osteoporose. Portanto, a tibolona não deve ser utilizada em mulheres de idade avançada e com fatores de risco para AVC²⁹ (A). A tibolona também não deve ser usada em pacientes que tiveram câncer de mama. Os achados do estudo LIBERATE indicaram aumento de recidivas em pacientes com câncer de mama que foram tratadas com tibolona para alívio

dos sintomas vasomotores na pós-menopausa³⁰ (A). Apesar disso, não está bem estabelecido se o uso da tibolona aumenta o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. Existem estudos que não relacionam risco algum, outros que relacionam tanto o aumento quanto a diminuição do risco de câncer de mama nessas pacientes. Em estudo epidemiológico, efetuado no Reino Unido e designado *General Practice Research Database* (UK GPRD), não foi verificado risco aumentado de câncer de mama com tibolona (risco relativo – RR=1,02; intervalo de confiança – IC95% 0,78–1,33)³¹ (A). Já, o estudo americano *Million Women Study* (MWS) relata um aumento do RR de câncer de mama com tibolona (RR=1,45; IC95% de 1,25–1,68), embora esse seja significativamente ($p<0,0001$) inferior ao registrado com a terapia estroprogestiva do estudo²¹ (A). Outro estudo clínico americano multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em 4.538 pacientes, o uso de tibolona (1,25 mg) foi associado a uma diminuição do risco de fraturas, bem como de câncer de mama²⁹ (A).

O raloxifeno é um SERM aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose na dose de 60 mg/dia com horário livre para ingeri-lo. Possui ação seletiva nos receptores de estrogênios atuando como agonista no osso (melhorando a massa óssea e reduzindo o risco de fraturas) e no metabolismo das gorduras (elevando as concentrações séricas de HDL e diminuindo as LDL-colesterol, fibrinogênio e lipoproteína A, não aumentando as concentrações séricas de triglicerídeos). Tem ação antagonista no endométrio e mama, por isso pode ser usado com segurança em pacientes com antecedentes pessoais de câncer de mama. Inclusive, em estudos preliminares, o raloxifeno parece diminuir o risco de câncer de mama quando comparado à terapia estroprogestiva³² (A). Entretanto, tem como efeito colateral indesejado a atrofia urogenital e sintomas vasomotores acarretando baixa adesão pelo paciente^{26,33} (D, A).

O raloxifeno pode ser utilizado em mulheres após a menopausa com osteopenia e/ou osteoporose da coluna, com ou sem fraturas na coluna, desde que apresentem densidade óssea do fêmur normal. Pode ser prescrito nas pacientes que tenham contraindicação mamária e endometrial, ou que não desejem receber terapia estrogênica²⁶ (D). Reduz o risco de fratura vertebral em cerca de 55%, em pacientes sem fratura vertebral prévia, e de 30%, em pacientes com fratura vertebral prévia³⁴ (A).

Devemos lembrar que o raloxifeno aumenta o risco de tromboembolismo venoso em proporções semelhantes à TE. Uma metanálise para avaliar o efeito do raloxifeno sobre o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar mostrou que a terapia com raloxifeno foi associado com um aumento de 62% nas chances (RR=1,62, $p<0,001$)^{35,36} (A).

Quadro 4 - Doses e vias de administração dos estrogênios e progestagênios utilizados no tratamento da osteoporose no climatério

ESTROGÊNIOS	
Oral	Dose
Estrogênios conjugados equinos (ECE)	0,3–0,45–0,625–1,25 mg/dia
Valerato de estradiol (VE ₂)	1–2 mg/dia
17 β Estradiol micronizado (E ₂)	1–2 mg/dia
Estriol (E ₃)	2–6 mg/dia
Hemissuccinato de estradiol (HE)	1,5 mg/dia
Via transdérmica	
Estradiol transdérmico adesivo (E ₂)	25–50–100 µg/dia cada 3–4 dias
Estradiol gel (E2)	0–5–1,0–1,5–3,0 mg/dia
Via subcutânea	
Estradiol implante (E ₂)	25–50–100 mg cada 4–6 meses
Via nasal	
Estradiol intranasal (E2)	300 µg/dia
Via Intramuscular	
Benzoato de estradiol (BE ₂)	5 mg/semana
Hexaidrobenzoato de estradiol (HE ₂)	5 mg a cada 3 semanas
Valerato de estradiol (VE ₂)	100 mg (quinzenal)
Nasal	
Estradiol hemi-hidratado	0,15 a 0,30 mg/dia
PROGESTAGÊNIOS	
Oral	Dose
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	1,5–2,5–5–10 mg/dia
Noretisterona (NET)	0,35 mg/dia
Acetato de noretisterona (NETA)	0,35–0,5–0,7–1,0 mg/dia
Acetato de nomegestrol (ANG)	2,5–5 mg/dia
Progesterona micronizada (P ₄)	100–200–300 mg/dia
Levonorgestrel (LNG)	30–90 µg/dia
Acetato de ciproterona (ACP)	1–2 mg/dia
Didrogesterona	5,0–10 mg/dia
Dienogest	2,0 mg/dia
Trimegestona	0,5 mg/dia
Norgestimato	90 µg 3/3 dias
Intramuscular	
Acetato de medroxiprogesterona	50–100 mg/mês
Transdérmica	
Acetato de noretisterona transdérmico (NETA)	0,25 mg a cada 4 dias
ASSOCIAÇÕES ESTROPROGESTIVAS ORAIS	
Cíclica (21 dias)	
VE ₂ + AMP	2 mg + 10 mg
VE ₂ + ACP	(2 mg + 1 mg)
EEC + AMP	(0,625 mg + 5 mg)
VE ₂ + LNG	(2 mg + 0,25 mg)
VE ₂ + AMP	(2 mg + 10 mg)
Contínua (ininterruptamente)	
VE ₂ + NET	(2 mg + 1 mg)
ECE + AMP	(0,625 mg + 2,5 mg)
Associações estroprogestivas transdérmicas (a cada 3 ou 4 dias)	
E2 + (E2 + NETA)	(50 mg + 0,25 mg)
E2 + NETA	(25 µg + 0,15 mg)

O lasoxifeno é um SERM de nova geração que completou fase III de estudo clínico para a prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa ainda não aprovado

Quadro 5 - Doses e vias de administração de fármacos utilizadas no tratamento e/ou prevenção da osteoporose no climatério

Nome químico	Nome comercial	Dose
Tibolona	Livial (O)	1,25 mg – 2,5 mg por dia, VO
	Libian (O)	1,25 mg por dia, VO
	Libian (S)	2,5 mg por dia, VO
	Reduclin (S)	1,25 mg – 2,5 mg por dia, VO
	Klimater (S)	2,5 mg por dia, VO
	Livolon (S)	1,25 mg – 2,5 mg por dia, VO
	Tibial (S)	2,5 mg por dia, VO
SERM		
Raloxifeno	Evista (O)	60 mg por dia, VO
	Magnevistan (S)	
OUTROS HORMÔNIOS		
PTH (1-34) – Teripartida	Forteo (O)	20 ou 40 µg/dia, SC Tratamento
PTH (1-84)		100 mcg/dia, SC Tratamento
Calcitonina 100 a 200 UI/dia SC, IM ou nasal	Miacalcic	200 UI/dose sol. nasal 2mL
		50 UI/dose de sol. nasal 1 mL
		50 UI/dose, 0,5 mL, IV
		100 UI/dose, 1 mL, IV
	Acticalcin	50 a 100 UI (injetável ou nasal)
OUTRAS DROGAS		
Ranelato de estrôncio	Protos (O)	2 g/dia, VO Tratamento

O: original; S: similar; VO: via oral; SERM: agonistas seletivos dos receptores de estrogênio; SC: subcutâneo; IM: intramuscular; sol.: solução; IV: via intravenosa

em nenhum país. Tem ação agonista no osso e no metabolismo lipídico (reduzindo LDL colesterol) e antagonista na mama. Esse estudo mostrou que o lasoxifeno, com uma dose oral de 0,5 mg/dia, foi mais eficaz do que o raloxifeno na prevenção de fraturas, tanto vertebrais, como não vertebrais, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Ao contrário do raloxifeno, não provoca atrofia vaginal, mas pode levar à hipertrofia endometrial (pólipos e atrofia cística), sem associação com hiperplasia ou câncer de endométrio. Entretanto, assim como os outros SERM, está associado a ‘fogachos’ e a um risco aumentado de eventos tromboembólicos venosos³⁷ (A).

Outros hormônios

O PTH (1-34), teriparatida, um derivado do paratormônio recombinante com 34 aminoácidos, é recomendado para mulheres idosas, que tenham osteoporose severa (idiopática ou induzida por corticoides) e a presença de, pelo menos, uma fratura (após mínimo trauma em qualquer local do esqueleto) e que não tenham respondido à nenhuma das medicações anteriores³⁸ (A). Reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais e aumenta a densidade mineral óssea (DMO) da coluna e fêmur em mulheres na pós-menopausa³⁹ (A). A redução do risco de fraturas promovida pelo PTH (1-34) persiste após a suspensão da terapêutica, indi-

cando seu efeito prolongado no tecido ósseo⁴⁰ (A). É administrado via subcutânea na dose de 20 ou 40 µg diariamente. É uma medicação segura, com frequência pequena de eventos adversos, os quais desaparecem após a descontinuação do tratamento. Os mais comuns são hipercalcemia e câimbras – Quadro 5^{5,23,24} (D).

A teriparatida é uma terapia anabólica injetável aprovada para o tratamento da osteoporose que aumenta a DMO em todos os locais do esqueleto com exceção do rádio³⁸ (A). Um estudo piloto indica uma redução de 65% do risco de fraturas vertebrais e uma redução de 53% de fraturas não vertebrais após 18 meses de terapia, em pacientes com osteoporose na pós-menopausa⁷ (D). Aumenta a massa óssea por aumentar a atividade e diminuir a apoptose dos osteoblastos, aumentar a deposição das camadas compactas do osso lamelar e aumentar a conectividade e resistência do osso trabecular. Além disso, o PTH aumenta a excreção renal de fósforo, aumenta a reabsorção renal e a absorção intestinal de cálcio^{41,42} (A, B).

O PTH (1-84) é um medicamento, derivado do paratormônio, aprovado em alguns países da Europa para o tratamento da osteoporose em mulheres, mas não nos EUA. Um estudo clínico revelou que o PTH (1-84) efetivamente reduziu o risco de fraturas vertebrais na dose de 100 mcg por dia⁴³ (D) – Quadro 5^{5,23,24} (D).

A calcitonina é um hormônio produzido pelas células parafoliculares (células C) da tireoide, que também contribui na regulação do nível sanguíneo de cálcio. Atua inibindo a atividade dos osteoclastos, ou seja, tem uma ação antirreabsortiva. Tem uma ação contrária ao PTH (paratormônio). Apresentação comercial: injetável (subcutâneo ou intramuscular) e nasal. Sua dose varia de 100 à 200 UI/dia⁴³ (D) – Quadro 5^{5,23,24} (D).

A calcitonina é recomendada para o tratamento em mulheres após a menopausa, com osteopenia e/ou osteoporose de coluna, com DMO do fêmur normal, com ou sem fraturas de coluna, que tenham apresentado intolerância aos bisfosfonatos ou à terapia de reposição hormonal²⁶ (D). Na dose de 200 UI/dia nasal reduz de modo significativo (33%) o risco de novas fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (RR=0,67, IC95%=0,47–0,97)⁴⁴ (A). Evidências recentes mostram que a calcitonina também é eficaz como analgésico da dor aguda provocada pelas fraturas vertebrais⁴⁵ (A).

O calcitriol, a forma sintética de 1,25-di-hidroxitamina D3, é um hormônio que ajuda a absorção de cálcio e mineralização do esqueleto. Não é aprovada para tratamento para a osteoporose, pois sua eficácia nessa indicação ainda é incerta⁷ (D).

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são considerados a classe terapêutica de primeira linha para tratamento da osteoporose pós-menopausa e várias dessas drogas reduzem significativamente o risco de fraturas osteoporóticas⁴⁶ (A). A escolha depende do custo e características

Quadro 6 - Bisfosfonatos aprovados pelo *Food and Drug Administration* na prevenção e/ou tratamento da osteoporose no climatério

Bisfosfonatos	Nome comercial		Dose
	O (Original)		
	G (Genérico)		
	S (Similar)		
Oral			
Alendronato			Prevenção e tratamento
		Osteoral (O)	70 mg/semana, VO
		Fosamax (O)	70 mg/semana, VO
		Alendronato de sódio (G)	70 mg/semana e 10 mg/dia, VO
		Alendosseio (S)	70 mg/semana, VO
		Bonalem (S)	70 mg/semana e 10 mg/dia, VO
		Endronax (S)	70 mg/semana, VO
		Alendronato de sódio (S)	70 mg/semana, VO
		Alendil (S)	70 mg/semana, VO
		Cleveron (S)	10 mg/dia, VO
		Endrox (S)	10 mg/dia, VO
		Minusorb (S)	70 mg/semana, VO
		Ossomax	70 mg/semana, VO
		Ostenan (S)	70 mg/semana, VO
		Osteofar (S)	70 mg/semana e 10 mg/dia, VO
		Osteoform (S)	70 mg/semana, VO
		Osteotrat (S)	70 mg/semana e 10 mg/dia, VO
		Recalfe (S)	10 mg/dia, VO
		Boneprev (S)	70 mg/semana, VO
		Endrostan (S)	70 mg/semana, VO
	Terost (S)	70 mg/semana, VO	
Risedronato (ácido risedrônico)			Prevenção e tratamento
		Actonel (O)	5 mg/dia, VO
			35 mg/semana, VO
		Risedronato sódico (G)	150 mg/mês, VO
		Risedross (S)	35 mg/semana, VO
		Osteoblock (S)	35 mg/semana, VO
Ibandronato (ácido ibandrônico)			35 mg/semana, VO
	Bonviva (O)	Prevenção e tratamento 150 mg/mês, VO	
Injetável			
Zoledronato (ácido zoledrônico) 1, 2 e 5 anos		Aclasta (O)	5 mg/100 mL infusão IV, 1 x por ano para Tratamento
		Reclast (O)*	5 mg/100 mL infusão IV, 1 x a cada 2 anos Prevenção
Ibandronato (ácido ibandrônico)			5 mg/100 mL infusão IV, 1 x por ano
		Bonviva (O)	Tratamento
			Prevenção e tratamento
Denozumabe			3 mg/3mL, IV a cada 3 meses
			2 mg, IV a cada 2 meses
		Prolia (O)*	60 mg SC a cada 6 meses – 3 anos tratamento

*Fora do Brasil

VO: via oral; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea

farmacológicas de cada um deles. Todos eles, o alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato (ácido zoledrônico) e etidronato protegem as pacientes contra fraturas no período pós-menopausa, no entanto existem diferenças entre eles^{11,47} (D) – Quadro 6^{5,23} (D).

Dentre os tratamentos citados para redução do risco de fraturas, os bisfosfonatos têm uma melhor resposta quando

comparados à terapia estrogênica, raloxifeno e calcitonina em vários ensaios clínicos⁴⁸ (D).

Os bisfosfonatos orais (alendronato, risedronato, ibandronato) são recomendados em mulheres após a menopausa com osteopenia e/ou osteoporose na coluna e/ou fêmur, com ou sem história prévia de fraturas, que não tenham outras indicações para TE, ou àqueles

para as quais exista contra-indicação, ou àquelas que não desejam receber terapia de reposição estrogênica^{49,50} (A).

Por exemplo, em vários ensaios clínicos, todos os agentes bisfosfonatos têm demonstrado eficácia na prevenção de fraturas vertebrais, mas somente o ácido zoledrônico, risedronato e alendronato, reduzem significativamente o risco de fraturas não vertebrais (pelve, fêmur distal, tíbia proximal, costela, úmero proximal, antebraço e fêmur proximal). Além disso, a redução no risco de fratura de fêmur proximal (quadril) foi estabelecida apenas para o risedronato, alendronato e ácido zoledrônico⁴⁷ (D).

Os dados atuais sugerem que o ácido zoledrônico e o ibandronato têm o efeito mais duradouro antifratura⁴⁷ (D).

O ácido zoledrônico parece ter um melhor efeito para reduzir o risco de fraturas vertebrais, em comparação com o alendronato, o ibandronato e o risedronato em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose⁵¹ (A).

As evidências clínicas sugerem que, em pacientes com história ou fatores de risco para fraturas não vertebrais, o uso do alendronato e do ácido zoledrônico são mais eficazes do que o risedronato na redução do risco de fratura de fêmur proximal⁵²⁻⁵⁴ (A).

O risedronato é também aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, para aumentar a massa óssea em mulheres que são propícias a tomar glicocorticoides.

O alendronato reduz em 50% o risco de fraturas vertebrais e de quadril, em pacientes com osteoporose (FDA)⁷ (D).

O risedronato reduz a incidência de fraturas vertebrais em cerca de 41–49% e de fraturas não vertebrais em cerca de 36%, em 3 anos, com redução significativa do risco que ocorre após um ano de tratamento, em pacientes com uma fratura⁷ (D).

O ibandronato reduz a incidência de fraturas vertebrais em cerca de 50%, em três anos⁷ (D). Entretanto, não deve ser utilizado em doentes com história ou fatores de risco para fraturas não vertebrais, incluindo fêmur proximal, pois não há evidência clínica para a sua utilização nesses pacientes⁵⁵ (A). Nesse caso, devemos optar pela prescrição de outro bisfosfonato. O ibandronato oral mensal na dose de 150 mg (estudo MOBILE) é tão eficaz em relação às medidas de DMO, quanto ao seu uso oral diário de 2,5 mg (estudo BONE)^{56,57} (A). Entretanto, o estudo MOBILE não avaliou redução do risco de fraturas, apenas o BONE que encontrou redução do risco de fraturas vertebrais, mas não de quadril⁵⁵ (A) – Quadro 7. O ibandronato pode, como mais recentemente demonstrado, ser administrado de forma venosa na dose de 3 mg a cada 3 meses^{58,59} (A).

Atualmente, os únicos dados de comparação da eficácia entre os três bifosfonatos orais são a partir de estudos pós-comercialização. O estudo VIBE encontrou um risco significativamente menor de fratura vertebral em pacientes tratados com ibandronato mensal, do que naqueles que receberam alendronato ou risedronato semanais⁶⁰ (A).

Os estudos FACT⁶¹ (A) e REALS⁶² (B) mostraram que o risedronato semanal está associado com incidência significativamente menor de fraturas não vertebrais e de fêmur proximal do que o alendronato semanal, apesar do ganho de massa óssea (medido pela DMO) ter sido maior com o uso semanal do alendronato em relação ao risedronato. Isso mostra que a medida da massa óssea, como um índice isolado, não é a melhor forma de avaliar a eficácia terapêutica das drogas antirreabsortivas. A associação da medida de marcadores da remodelação óssea à DMO podem melhor expressar a ‘qualidade’ de massa óssea^{61,62} (A, B) no tratamento da osteoporose. Tem-se sugerido que níveis muito baixos de remodelação óssea podem afetar a ‘qualidade’ óssea pela baixa capacidade de reparação óssea causada pelos ‘microdanos’. Então, quando uma droga com alta capacidade antiabsortiva é usada por um período mais prolongado, maior a chance de produzir um osso de qualidade ‘ruim’, ou seja, um osso ‘duro’, mas com maior fragilidade para fratura. Essa supressão medicamentosa da remodelação óssea é diferente nos diversos sítios esqueléticos e de acordo com o grau do efeito antirreabsortivo da droga. É o que pode acontecer com o uso dos bifosfonatos por longos períodos. Quando eles se ligam mais intensamente ao osso, como por exemplo, o alendronato e zoledronato, e usados por um período prolongado, podem causar uma supressão tão severa da remodelação óssea que determina um aumento da suscetibilidade a fraturas não vertebrais, como exemplo, a de diáfise femoral e osteonecrose de mandíbula. Esse efeito antiabsortivo é menos pronunciado em compostos que se ligam menos intensamente ao osso, como o risedronato e o ibandronato⁶³ (D).

O estudo FACT mostra que todos os marcadores de reabsorção óssea (telopeptídeo N – NTx –, telopeptídeo C – CTx –, fosfatase alcalina óssea – FA óssea e propeptídeos do colágeno tipo 1 – P1NP) foram mais suprimidos com o uso do alendronato do que com o risedronato. Tais dados sugerem que este último é capaz de promover uma remodelação óssea mais próxima do fisiológico, e, portanto um osso com maior qualidade⁶¹ (A).

O ácido zoledrônico foi aprovado pelo FDA inicialmente apenas para tratamento da doença de Paget (5 mg)⁶⁴ (A) e prevenir fraturas, dor óssea e hipocalcemia provocadas por câncer de mama e por mieloma múltiplo (4 mg)⁶⁵⁻⁶⁹ (A). Em 2007, também foi aprovado para a prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. É também aprovado para a prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres em terapia glicocorticoide por pelo menos 12 meses⁷⁰⁻⁷² (A).

O zoledronato mostrou benefícios significativos, quando comparado ao placebo, em vários estudos, de 1, 2 a 5 anos de duração, aumentando a densidade óssea, reduzindo incidência de fraturas vertebrais e com boa tolerabilidade, em pacientes na pós-menopausa^{25,26} (D)⁷³⁻⁷⁶ (A).

Quadro 7 - Eficácia das drogas antirreabsortivas e anabólicas na redução do risco (absoluto) de fraturas. As medidas de desfecho para a fratura vertebral e de quadril ao longo de três anos com tratamentos para osteoporose atualmente disponíveis, calculado a partir dos resultados randomizado, duplo-cego, em ensaios clínicos de fase III *versus* placebo

Drogas	FRATURAS VERTEBRAIS		FRATURAS DE QUADRIL (HIP)	
	Estudo (Referência, grau de evidência científica)	Redução do Risco Absoluto (%)	Estudo (Referência, grau de evidência científica)	Redução do Risco Absoluto (%)
ALENDRONATO	FIT ^{129 (A)}	SIM (7,0)	FIT ^{129 (A)}	SIM (1,1)
RISEDRONATO	VERT-NA ^{53 (A)}	SIM (5,0)	RIP ^{132 (A)}	SIM (1,1)
	VERT-MN ^{54 (A)}	SIM (10,9)		
IBANDRONATO	(Oral diário) BONE ^{55 (A)}	SIM (4,9)	BONE ^{55 (A)}	NÃO (NS) Dados não disponibilizados
	(Oral mensal) MOBILE ^{56 (A)} MOBILE <i>long term extension</i> ^{57 (A)}	Não avaliou risco de fraturas		Não avaliou risco de fraturas
	(Venoso) DIVA ^{58 (A)} DIVA <i>long term extension</i> ^{59 (A)}	Não avaliou risco de fraturas		Não avaliou risco de fraturas
ACIDO ZOLEDRÔNICO	HORIZON ^{77 (A)}	SIM (7,6)	HORIZON ^{77 (A)}	SIM (1,1)
RALOXIFENO	MORE ^{33(A)}	SIM (6,5)		Sem dados
LASOXIFENO**	PEARL ^{130 (A)}	SIM (3,9)	PEARL ^{130 (A)}	NÃO (NS)
BASEDOXIFENO	<i>No acronym</i> ^{131 (A)}	SIM (1,8)		Sem dados
RANELATO DE STRÔNCIO*	SOTI ^{117 (A)}	SIM (11,9)	TROPOS ^{133 (A)}	SIM (2,1)
PTH (TERIPARTIDE)***	FPT ^{41 (A)}	SIM (9,0)		Sem dados
	EFOS ^{128 (A)}			
DENOSUMABE	FREEDOM ^{121 (A)}	SIM (4,8)	FREEDOM ^{121 (A)}	SIM (0,3)

*Aprovado na Europa, mas não nos EUA

**dados acima de 5 anos

***dados acima de 21 meses

NS: Não significante

Ácido zoledrônico reduz risco de fraturas vertebrais em cerca de 70%, fraturas de quadril por cerca de 41% e as fraturas não vertebrais em cerca de 25%^{7,77} (D, A). É indicado para a prevenção de novas fraturas clínicas em pacientes que tiveram recentemente uma fratura de quadril de baixo trauma⁷⁸ (A). É o único bisfosfonato com eficácia comprovada para reduzir risco de novas fraturas de fêmur proximal⁷⁹ (B).

Vários estudos têm documentado o efeito benéfico do ácido zoledrônico em relação à perda óssea resultante dessa terapia para câncer de mama, e até demonstrando a sua associação com o aumento de sobrevida⁶⁶⁻⁶⁹ (A). Uma série de medicamentos utilizados no tratamento de câncer pode induzir à perda óssea. Na mulher com câncer de mama, a osteoporose pode ser uma complicação da terapia antiestrogênica com inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol), mas não com o tamoxifeno. O risco de fratura é aumentado em 35–50% em mulheres tratadas com esses inibidores⁸⁰ (D).

Uma das restrições à indicação do zolendronato para tratamento e prevenção da osteoporose na mulher no climatério é o seu alto custo. Mas, apesar de o valor gasto com esse bisfosfonato ser inicialmente mais alto, um estudo brasileiro, de análise custo-efetividade do ácido zoledrônico na prevenção de fraturas osteoporóticas proximais de fêmur, mostrou que em cinco anos os gastos com o ácido zoledrônico comparado aqueles com risedronato são semelhantes⁸¹ (D). Essa informação traz uma nova reflexão para medicina de grupo no nosso país.

Perfil de segurança dos bisfosfonatos

Os bisfosfonatos têm um perfil de segurança aceitável e seus efeitos adversos são geralmente leves. No entanto, através da farmacovigilância, algumas complicações mais graves têm sido relatadas. Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais da administração oral e as reações de fase aguda e administração intravenosa^{47,82} (D). Efeitos adversos gastrointestinais são comuns e relacionados aos bisfosfonatos orais, mas raramente são motivo de interrupção do tratamento. Para diminuir esses efeitos recomenda-se a sua ingestão em jejum e, em seguida, evitar o decúbito.

No entanto, se o quadro persistir mesmo com a administração correta, é necessário reavaliar a via de administração ou mudar a classe terapêutica. Deve-se evitar a prescrição de antissecretores pelo seu efeito negativo sobre a massa óssea e incidência de fraturas, ao inibir a reabsorção de cálcio em nível intestinal⁸² (D).

A reação da fase aguda, o efeito adverso mais comum relacionado ao uso dos bisfosfonatos venosos, responde bem ao paracetamol e tende a desaparecer nas infusões seguintes. Não devemos administrar anti-inflamatórios não esteroides. É preciso lembrar também a necessidade de assegurar uma boa ingestão de cálcio e vitamina D para evitar a hipocalcemia após a infusão, especialmente em pacientes em risco. Outros efeitos dos bisfosfonatos venosos, tais como a dor musculoesquelética intensa, lesões renais e hepatotoxicidade, são raros.

Em geral, a dor musculoesquelética é tolerável⁸² (D). A reação na fase aguda é caracterizada por febre baixa associada à fadiga, mal-estar, dores generalizadas ocorrendo 24–36h pós-infusão e gradualmente diminuindo durante os 2–3 dias⁸³ (A).

Embora a inflamação ocular seja rara, ela pode ocorrer em pacientes tratados com bisfosfonatos provocando dor ocular, fotofobia e/ou deficiência visual. A conjuntivite é geralmente benigna, auto-limitada, mas as complicações podem ser graves. Dado o potencial risco dessa condição, uma avaliação oftalmológica é recomendada tão logo o paciente apresente sintomas oculares⁸⁴⁻⁸⁶ (A).

Os dois efeitos colaterais mais controversos dos bisfosfonatos são, atualmente, osteonecrose de mandíbula (mais frequente com a aplicação venosa de zoledronato)⁸⁷⁻⁹⁵ (B) e fraturas atípicas de diáfise femoral (fratura subtrocantária e de corpo femoral, mais frequente com o uso oral de alendronato)⁹⁶ (C) ⁹⁷⁻¹⁰¹ (B). Os dois eventos são muito raros e tendem a acontecer com terapia prolongada, razão pela qual há a necessidade de suspensão temporária após cinco anos de tratamento com bisfosfonatos. A patogênese é desconhecida e, clinicamente, a primeira se manifesta com dor na mandíbula insidiosa e a segunda com dor aguda na coxa. Além disso, devemos avaliar cuidadosamente a indicação dos bisfosfonatos nas mulheres de risco ou que venham a desenvolver tais complicações. Nesse caso a droga a ser administrada deve ter mecanismo de ação diferente dos bisfosfonatos, como atividade anabólica (teriparatida) ou mista (ralenato de estrôncio), desde que não haja história de câncer de mama⁸² (D). Embora ainda não seja conclusivo, realmente parece haver uma relação causal entre exposição e osteonecrose de mandíbula em uso prolongado de bisfosfonatos¹⁰¹ (B) ^{102,103} (D); entretanto, o risco absoluto é muito baixo. Estimativas de risco atual para osteonecrose de mandíbula associada ao uso do bisfosfonato em pacientes com osteoporose variam de 1 por 20.000 a 1 por 100.000 pacientes/ano^{102,103} (D) ¹⁰⁴ (A). Assim, apenas 3,2% dos casos de osteonecrose de mandíbula em pacientes estão associados ao uso dos bisfosfonatos orais, enquanto os 97,8% restantes estão associados ao uso dos venosos¹⁰⁴ (A). Em relação às fraturas atípicas de fêmur, realmente parece haver uma associação de risco com os bisfosfonatos. Estão associadas mais frequentemente aos bisfosfonatos orais (alendronato) quando usados em longo prazo. Mesmo assim, ainda é um evento raro (2,3 por 100.000 pacientes/ano) e não se sabe ao certo o mecanismo causal. Um recente estudo concluiu que o risco dessas fraturas ocorre (RR=2,74; IC95% 1,25–6,02) com uso de alendronato por mais de 5 anos e em mulheres com idade ≥65 anos, ressaltando mesmo assim que o risco absoluto ainda é pequeno¹⁰¹ (B). Apesar de ser um evento raro, o FDA se pronunciou indicando a suspensão do medicamento na presença desses dois efeitos adversos.

Outra alteração inicialmente descrita com os bisfosfonatos foi a arritmia cardíaca (mais frequente, fibrilação atrial), que foi demonstrada no estudo HORIZON, em 1,3% dos pacientes que usaram o

zoledronato em comparação a 0,5% dos pacientes com placebo, em até 30 dias após infusão. Esse aumento foi atribuído à hipocalcemia, ou por distúrbio eletrolítico, observado em outros pacientes tratados com bisfosfonatos¹⁰⁵ (D). Esse efeito também foi demonstrado em 1,5% dos pacientes com o uso de alendronato, em comparação a 1% dos pacientes que usaram o placebo¹⁰⁵ (D). O estudo HORIZON tinha a idade dos participantes como uma variável de confusão, elevando o risco de fibrilação. Então, o aumento global não foi significativo entre os dois grupos e esse efeito adverso não foi demonstrado em outros estudos, de modo que, em 12 de novembro de 2008, um comunicado de imprensa do FDA anunciou que não conseguiu estabelecer uma relação clara entre os bisfosfonatos (alendronato, risedronato e zoledronato) e o risco de fibrilação atrial, e que os profissionais não devem alterar os hábitos de prescrição dos bisfosfonatos baseado nessa suposta associação¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ (D, A, D).

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea (inibição da atividade osteoclástica). Ao reduzir a reabsorção óssea, reduzem a mobilização de cálcio dos ossos para a circulação. Sua administração, portanto, pode levar a hipocalcemia, que por sua vez leva a hiperparatireodismo secundário, o que aumenta a reabsorção tubular renal de cálcio como mecanismo compensatório de trazer os níveis sanguíneos baixos de cálcio para a normalidade. Pacientes com hipovitaminose D, disfunção da paratireoide, ou insuficiência renal, podem não ser capazes de corrigir essa hipocalcemia. Portanto, é importante assegurar que os pacientes não tenham deficiência de cálcio ou vitamina D antes de ser administrado um bisfosfonato. Caso a tenham, tais complicações podem ser evitadas, ou atenuadas pela administração de vitamina D e suplementos de cálcio¹⁰⁹ (D).

O ácido zoledrônico é excretado pelos rins e não deve ser administrado para doentes com uma depuração da creatinina inferior a 35 mL/min. Também não deve ser administrado a pacientes com hipocalcemia. Antes da sua administração, a paciente deve passar por uma avaliação dentária. A administração de paracetamol após a infusão pode reduzir a incidência da reação de fase aguda. Adequada hidratação deve ser mantida, bem como um aporte adequado de cálcio e vitamina D¹¹ (D).

Outros bisfosfonatos (etidronato – oral –, pamidronato – venoso –, tiludronato) variam quimicamente do alendronato, ibandronato, risedronato e o ácido zoledrônico, mas estão na mesma classe de drogas. No momento, nenhum deles foi aprovado pelo FDA para prevenção ou tratamento de osteoporose. A maioria desses medicamentos está aprovada para outras condições, incluindo doença de Paget, hipercalcemia por neoplasias e miosite ossificante⁷ (D). No entanto, na Europa, o etidronato pode ser utilizado para tratamento da osteoporose pós-menopausa, apesar de não ser recomendado como terapia de primeira linha¹¹⁰ (D).

A terapia com etidronato cíclico, entre as mulheres com alto risco de fraturas, foi associada com uma redução de risco de 47% nas fraturas vertebrais, em comparação com placebo (Quadro 7). O etidronato é um bisfosfonato fraco, que tem se mostrado eficaz para reduzir risco de fraturas vertebrais quando usado por mais de dois anos, mas não é efetivo para fraturas não vertebrais¹¹⁰⁻¹¹² (D, A).

Por quanto tempo tratar com bisfosfonatos

Embora ainda não seja o consenso, alguns serviços sugerem uma pausa no tratamento com os bisfosfonatos, com o objetivo de minimizar as complicações que essas drogas podem acarretar quando usadas por longos períodos. Vale ressaltar que tais complicações são pouco frequentes e que o benefício do tratamento com os bisfosfonatos é muito bem documentado. Para pacientes de baixo risco para fraturas, depois de 3–5 anos de tratamento, pode-se fazer um intervalo (*holiday drug*) sem comprometimento da eficácia. A paciente deverá ser monitorada periodicamente através da realização de exames clínico-radiológicos e DMO. O intervalo será mantido enquanto a DMO se mantiver estável e sem ocorrências de fraturas. A medicação deve ser reiniciada caso a DMO diminua significativamente ou ocorram fraturas. Em paciente de alto risco, deve-se continuar o tratamento por 10 anos, e então considerar um intervalo de 1–2 anos. Após 2 anos, a droga deve ser reiniciada, ou antes disso, caso a DMO diminua ou a fratura ocorra⁶³ (D).

Como monitorar o tratamento com bisfosfonatos

A terapia da osteoporose pode ser monitorada pela DMO, pela ocorrência clínico-radiológica de fraturas e, menos rotineiramente, por dosagens sanguíneas e urinárias dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea (já comentados no artigo Osteoporose I). Apesar de, em vários estudos, a dosagem de marcadores bioquímicos de remodelação óssea mostrar-se melhor do que a DMO para avaliar a resposta terapêutica medicamentosa, os resultados dessas dosagens estão sujeitos a sofrer uma grande variabilidade, o que faz da densitometria óssea o método mais utilizado na observação de ocorrência de fraturas.

De um modo geral, quando nenhuma mudança, ou aumento da DMO ocorrer, já é indicativo de que há uma resposta satisfatória ao tratamento. O intervalo da realização desse exame para monitoramento da eficácia do tratamento é de 2 anos; no entanto, em determinadas situações clínicas, podem ser necessário intervalos menores. Pode haver uma variação normal de densidade de massa óssea, entre um exame e outro, de 3 a 6% no fêmur proximal, e 2 a 4% na coluna lombar⁷ (D).

De forma mais precisa, os resultados da DMO medidos ao longo do tempo podem ser comparados para saber se uma mudança na DMO é significativa, ou simplesmente uma variação que está dentro do ‘ruído’ do teste. Para considerarmos aumento ou diminuição

significativa da DMO, podemos usar o cálculo da ‘Mínima Variação Significativa – MVS’ (*Least Significant Change – LSC*), que significa a menor quantidade de mudança na DMO, que pode ser considerada estatisticamente significativa através da ‘Calculadora de Precisão da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD)’. Diante desse resultado, devemos subtrair o resultado da DMO (g/cm²) recente, do utilizado para a comparação. Se a diferença for igual ou maior do que o LSC, então a mudança é considerada estatisticamente significativa. Da mesma forma é importante determinar a periodicidade com que a DMO deve ser realizada. Para isso podemos utilizar a ‘Calculadora perda óssea’, utilizando os valores do *T-score*. Esses dois recursos são oferecidos para *download* grátis, pela ISCD com todas as orientações e suporte necessários, no endereço eletrônico: <http://www.iscd.org/visitors/resources/calc.cfm>¹¹³ (D).

Vale, ainda, ressaltar que no tratamento com bisfosfonatos, o aumento da DMO explica apenas em parte (menos de 20%) a diminuição do risco de fraturas observadas. Outros agentes que produzem menor aumento na DMO têm um efeito semelhante sobre as fraturas vertebrais. Nos pacientes cuja DMO aumenta, a redução do risco de fratura não necessariamente está relacionada com a magnitude do aumento da DMO.

Como conduzir os ‘não respondedores’ ao tratamento

Considerar a falta de resposta ao tratamento quando houver diminuição significativa da DMO (pode-se utilizar a Calculadora de Precisão ISCD), ou ocorrência de nova fratura. Primeiro, verificar se o paciente está tomando a medicação, e se a está tomando corretamente. Segundo, observar se a medicação está sendo absorvida adequadamente. Nesse caso, pode ser utilizado um marcador de reabsorção óssea (CTX sérico ou NTX urinário). Terceiro, investigar se existe alguma doença ou condição subjacente. Neste caso se a reabsorção óssea é alta, considerar a mudança da via de administração (de semanal para diário ou de oral a venoso). Caso a reabsorção óssea não seja alta, considerar mudança da classe terapêutica, de ‘antirreabsortivo’ para ‘anabólico’¹¹⁴ (D).

Outras drogas

O ralelato de estrôncio trata-se de agente terapêutico com ação óssea anabólica e antirreabsortiva simultânea. É aprovado para o tratamento da osteoporose em alguns países da Europa, mas não nos EUA, pois se alega que o mecanismo de ação dessa droga não é bem esclarecido. Os achados indicam que o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas com o ralelato de estrôncio 2 mg/dia por 5 anos reduzem, de modo sustentado, a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais — quadril, punho, pelve e sacro, costelas e esterno, clavícula e úmero — em cinco anos¹¹⁵ (D), demonstrando que essa medicação parece ser eficaz no tratamento da osteoporose pós-menopáusicas em

longo prazo¹¹⁶⁻¹¹⁹ (A). No entanto, há ocorrência de efeitos adversos com o seu uso, sendo os, mais comuns, diarreia e diminuição dos níveis sanguíneos de cálcio, níveis de fósforo e creatinina^{116,117} (A). Ainda que pouco frequente, o ranelato de estrôncio pode aumentar o risco de fenômenos mais graves, como a tromboembolia venosa (TEV) (RR=1,4), a síndrome de Stevens-Johnson e a Síndrome de DRESS (síndrome de hipersensibilidade, incluindo erupções cutâneas — *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos). É necessário que tais efeitos vasculares e neurológicos sejam mais bem investigados, para que essa medicação seja indicada com segurança no tratamento da osteoporose na mulher na pós-menopausa. Atualmente, uma ampla revisão da comunidade europeia sugere que a sua prescrição se restrinja a pacientes com idade inferior a 80 anos, em alto risco de fraturas e que não podem fazer uso de bifosfonatos¹¹⁹ (A).

O denosumabe é uma droga antiabsortiva, aprovada recentemente (junho de 2010, pelo FDA e pela Agência Europeia de Medicamentos, para uso nos EUA e Europa — Quadro 7 — para tratamento da osteoporose em pacientes na pós-menopausa¹²⁰⁻¹²³ (A). Em novembro de 2010, foi aprovado, pelo FDA, em doses maiores (120 mg) para tratamento de perda óssea em pacientes submetidos à ablação hormonal por câncer de próstata e em pacientes com metástase óssea por tumores sólidos. Os pacientes devem utilizar diariamente suplementos de cálcio (1000 mg) e vitamina D (400 UI) durante o tratamento. Está indicado, também, em mulheres na pós-menopausa com osteoporose e alto risco de fraturas (mais de um fator de risco). Está indicado, também, para mulheres com osteoporose na pós-menopausa com fraturas prévias, ou quando outras terapias anteriores falharam, ou não foram toleradas. O denosumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor ativador do fator nuclear kappa B (*receptor activator of NF-κB ligand* — RANKL), diminuindo a atividade osteoclástica e com isso diminuindo a reabsorção óssea. Aumenta a DMO em todos os locais do esqueleto e reduz a incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais (incluindo de fêmur proximal), em mulheres com osteoporose na pós-menopausa¹²⁴⁻¹²⁶ (A). Os efeitos colaterais comuns incluem a osteonecrose da mandíbula, dor nas costas, dor nas extremidades, dores musculoesqueléticas, níveis elevados de colesterol e cistites. Mais estudos precisam embasar sua segurança, mas até o momento o denosumabe parece ter um perfil de risco-benefício favorável e consiste em uma nova opção de tratamento para as mulheres com osteoporose na pós-menopausa¹²⁵ (A).

Novas drogas estão em fase avançada de estudos e vão aumentar ainda mais o arsenal terapêutico para o tratamento da osteoporose e a redução do risco de fraturas. Dentre essas drogas, com propriedades antiabsortivas, estão o odanacatibe e o saracatinibe, e entre as anabólicas, o MK-5442, o AMG 785 e o BHQ 880¹²⁷ (D)

Conclusão

A decisão clínica do tratamento de primeira linha deve ser, em grande parte, baseada em uma combinação de julgamento clínico aliado à preferência e condição financeira do paciente. Em pacientes saudáveis, ou com osteoporose primária, a TE e a terapia com os bisfosfonatos compreendem as primeiras linhas de medicamentos mais utilizadas para prevenção e tratamento da osteoporose no climatério, ambos com eficácia comprovada. A TE está indicada em mulheres até 60 anos de idade e a terapia com bisfosfonatos em qualquer período pós-menopausa. As duas modalidades podem ser utilizadas simultaneamente, o que proporciona maior redução do *turnover* ósseo do que quando a TE é empregada isolada. Entretanto, esse benefício é rapidamente perdido após a suspensão da TE. Caso a opção seja o uso da TE isolada para prevenção da osteoporose, ao seu término há necessidade de transição para os bisfosfonatos que têm um benefício mais duradouro.

Os medicamentos de segunda linha ficam reservados aos casos com evolução desfavorável com uso de TE e/ou bisfosfonatos, ou quando essas pacientes apresentarem alguma enfermidade óssea associada (osteoporose secundária) ao entrar na menopausa, necessitando de tratamento específico.

Na falha ou impossibilidade da utilização dos medicamentos de segunda linha, podemos utilizar o ranelato de estrôncio ou o denosumabe para prevenção e tratamento da osteoporose nas mulheres no período pós-menopausa, pesando que o risco dessas drogas precisam ser melhor estudados.

Devemos seguir uma linha de raciocínio de acordo com a anamnese, exame clínico e exames complementares, principalmente em relação aos casos em que já existe perda de massa óssea, levando-se em consideração o sítio ósseo acometido, para a escolha da droga mais adequada¹²⁸⁻¹³³ (A) (Quadro 7).

Diante do grande número de apresentações comerciais de bisfosfonatos e estrogênios no mercado ('manipulados', similares ou cópias, genéricos e de 'marca' — referência ou originais), devemos estar atentos quanto a eficácia da terapia, principalmente nas pacientes assintomáticas, que só será percebido em longo prazo.

Alguns aspectos da prevenção e tratamento da osteoporose e sua prevalência são particulares de cada região do mundo, razão pela qual não há um único *guideline* mundial que possa ser seguido por todos os países. Dessa forma existem diversas diretrizes adaptadas à realidade epidemiológica e socioeconômica de cada país. Esperamos que este artigo tenha sido de utilidade prática na consulta ginecológica, auxiliando na decisão para a prescrição da terapia farmacológica para osteoporose da mulher no climatério.

Leituras suplementares

- Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jónsson PV, et al. International variation in the incidence of hip fractures: Cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization for research on aging. *Osteoporosis Int.* 1999;9(3):242-53.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9588):657-66.
- Zehacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women: a systematic review (Structured abstract). *J Geriatr Phys Ther.* 2007;30(2):79-88.
- Bacellar A, Longo AL, Massaro AR, Moro CHC, André C, Nókav EM, et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2002 [cited 2011 Aug]. Available from: www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/078.pdf
- Baracat EC, Soares Júnior JM, Haidar MA, Rodrigues de Lima G. Aspectos reprodutivos no climatério. In: Fernandes CE (Coord.). *Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica.* São Paulo: SOBRAC; Rio de Janeiro: FEBRASGO; 2003. p. 251-3.
- NAS (National Academy of Sciences). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.* Washington, DC: National Academy Science Press; 1997.
- NOF (National Osteoporosis Foundation). *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis (EUA).* Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010 [cited 2011 Aug]. Available from: www.nofstore.org
- Shea B, Wells GA, Cranney A, Zytaruk N, Griffith L, Hamel C, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD004526. DOI: 10.1002/14651858.CD004526.pub3.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, et al. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23(4):560-9.
- Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sassaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29(6):784-8.
- Recknor C. Zoledronic acid for prevention and treatment of osteoporosis. *Review. Exp Opin Pharmacol.* 2011;12(5):807-15.
- FDA. US Food and Drug Administration FDA/Center for Drug Evaluation and Research. Office of Communications. Division of Information Services [cited 2011 Jul]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2008;19(4):399-428.
- FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool [cited 2011]. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>
- Bowring CE, Francis RM. National Osteoporosis Society's Position statement on hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Menopause Int.* 2011;17(2):63-5.
- Fernandes CE, Baracat EC, Lima GR. *Climatério: Manual de orientações,* editora. FFBdGe. Obstetrícia. São Paulo: FEBRASGO; 2004. 372p.
- Torgenton DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001;285(22):2891-7.
- Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12(9):1851-63.
- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005;365(9470):1543-51.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419-27.
- PCASRM - Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S88-102.
- Renoux C, Suissa S. Hormone therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke. *Womens Health (Lond Engl).* 2011;7(3):355-61.
- Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level.* 2008 Technical Report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Center; 2008.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de Atenção à Mulher no Climatério/ Menopausa.* Brasília; 2008. 190p.
- SOBRAC, Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica. São Paulo; 2004. 57p.
- Wood CE, Register TC, Lees CJ, Chen H, Kimrey S, Cline JM. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101(2):125-34.
- Doren M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2003;18(8):1737-46.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359(7):697-708.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):135-46.
- Kenemans P, Speroff L, International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas.* 2005;51(1):21-8.
- Taylor HS. Cutting breast cancer risk and treating symptoms of menopause with hormone mix. *Menopause 2009 trial. JAMA.* 2002;288:321-333.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282(7):637-45. Erratum in: *JAMA* 1999;282(22):2124.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: 4-year results from a randomized clinical trial (MORE). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3609-17.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-37.
- Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99(2):338-42.
- Gennari L, Merlotti D, Nuti R. Selective estrogen receptor modulator (SERM) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: focus on lasofoxifene. *Clin Interv Aging.* 2010;5:19-29.
- Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D, et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *Can Med Ass J.* 2006;175(1):52-9.
- Trevizani FM, Riera R, Mizusaki Imoto A, Saconato H, Atallah A N. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review (Structured abstract). *Sao Paulo Medical Journal. Rev Paulista Med.* 2008;126(5):279-84.
- Prince R, Sipsos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marciniowska E, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005;20(9):1507-13.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41.
- Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18(1):18-23.
- Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. *Assessment of osteoporosis at the primary health care level.* 2008 Technical Report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Center; 2008.
- Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al, for the PROOF Study Group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med.* 2000;109(4):267-76.
- Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, Cummings GG, Voaklander D. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2012;23(1):17-38.
- Wilkes MM, Navickis RJ, Chan WW, Lewiecki EM. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/

- persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):679-88.
47. Rizolli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM.* 2011;104(4):281-300.
 48. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. *Ann Pharmacother.* 2003;37(5):711-24.
 49. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S. Once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: translation and updated review. *Clin Ther.* 2009;31(7):1497-510.
 50. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23(1):CD004523.
 51. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Sist Rev Curr Med Res Op.* 2009;25(8):1861-8.
 52. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077-82.
 53. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344-52.
 54. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
 55. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-9.
 56. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):654-61.
 57. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanaukaite D, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1747-56.
 58. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008;35(3):488-97.
 59. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int.* 2012 Jun;23(6):1769-78.
 60. Harris ST, Reginster JY, Harley C, Blumentals WA, Poston SA, Barr CE, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone.* 2009;44(5):758-65.
 61. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(1):141-51.
 62. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007;18: 25-34.
 63. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1555-65.
 64. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005;353(9):898-908.
 65. Brufsky AM. Zoledronic acid for cancer therapy-induced and postmenopausal bone loss. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(6):1013-28.
 66. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer.* 2008;112(5):1001-10.
 67. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST Study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(2):77-85.
 68. Gnani M, Milneritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *New Engl J Med.* 2009;360(9):679-91.
 69. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Lombart-Cussac A, Davidson N, Neven P, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study Source Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.ESMO. 2010;21(11):2188-94.
 70. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41(1):122-8.
 71. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Buccini-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):999-1007.
 72. 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 multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253-63.
 73. Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, Meunier PJ, Goemaere S, Lippuner K, et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2007;18(9):1211-8.
 74. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone.* 2007;41(1):122-8.
 75. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Buccini-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):999-1007.
 76. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2007;40(5):1238-43.
 77. 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.
 78. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799-809.
 79. Rizzoli R. Zoledronic acid for the treatment and prevention of primary and secondary osteoporosis. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2010;2:3-16.
 80. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer – a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2007;18(11):1439-50.
 81. Araújo DV, Bahia LR, Souza CPR, Fernandes RA, Navarro J, Bueno RLP. Análise de custo-efetividade do ácido zoledrônico na prevenção da fratura osteoporótica proximal de fêmur no cenário do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2008;11(3):357-68.
 82. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Adverse effects of bisphosphonates. *Reumatol Clin.* 2011;7(3):189-97.
 83. Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(4):223-9.
 84. Benderson D, Karakunnel D, Kathuria S, Badros A. Scleritis complicating zoledronic acid infusion. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2006;7:145-7.
 85. Banal F, Briot K, Ayoub G, Dougados M, Roux C. Unilateral anterior uveitis complicating zoledronic acid therapy in prostate cancer [letter to the editor]. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2458-9.
 86. Procianny F, Procianny E. Orbital inflammatory disease secondary to a single-dose administration of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21(6):1057-8.
 87. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44:857-69.
 88. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826-36.
 89. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest.* 2009;27(2):221-6.
 90. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(1):61-6.
 91. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-62.

92. Walter C, Al-Nawas B, Du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer*. 2009;115:1631-7.
93. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):181-8.
94. Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D. Disease specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(3):363-70.
95. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(2):243-53.
96. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao ES, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-301.
97. Gosh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2007;89(3):349-53.
98. Kwek EB, Gosh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008;39(2):224-31.
99. Koh JS, Goh SK, Png MA, Kwek EB, Howe TS. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma*. 2010;24:75-81.
100. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1761-71.
101. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011;305(8):783-9.
102. Silverman SL, Landesberg L. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: A critical review. *Am J Med*. 2009;122(suppl 2A):S33-S45.
103. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(12):1674-7.
104. Khan AA, Sandor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Systematic Review. *J Rheumatol*. 2009;36(3):478-90.
105. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):2-10.
106. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation [Letter]. *N Engl J Med*. 2007;356:1895-6.
107. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther*. 2010;32(3):426-36.
108. FDA - US Food and Drug Administration. The FDA safety information and adverse event reporting program [cited 2011 Jul] Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm196258.htm>
109. Berruti A, Tucci M, Generali D, Mosca A, Ardine M, Vana F, et al. Management of the side-effects of intravenous bisphosphonates: Targeting the serum parathyroid hormone elevation. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1854-5.
110. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. 2008 Technical Report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Center; 2008.
111. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD003376. DOI: 10.1002/14651858.CD003376.pub3
112. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(4):275-84.
113. ISCD. The International Society for Clinical Densitometry [cited 2011 Nov]. Available from: <http://www.iscd.org/visitors/resources/calc.cfm>
114. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1363-8.
115. Tugwell P, Shea B, Boers M, Simons L, Strand V, Wells G. In: Evidence-based Rheumatology. London: BMJ Books; 2004.
116. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2060-6.
117. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-68.
118. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(6):1687-95.
119. O’Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD005326. DOI: 10.1002/14651858.CD005326.pub3
120. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2149-57.
121. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
122. Chapurlat RD, Papapoulos S, Bone HG, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Long-term denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: results from the first year extension study of the FREEDOM trial. Presented at American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting. Atlanta, GA; 2010 Nov. Prolia (denosumab) full prescribing information. Thousand Oaks, CA: Amgen; 2010.
123. Bone H, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-80.
124. Boonen S, McClung M, Minisola S, Lipuner K, Topping O, Rizzoli R, et al. Effect of denosumab on the incidence of hip, new vertebral, and nonvertebral fractures over 3 years among postmenopausal women with higher fracture risk: a subgroup analysis from the FREEDOM study [cited 2011 Apr 18]. Available from: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=da35831c-de93-4607-8b12-b7fcaf42f45d>
125. Chitre M, Shechter D, Grauer A. Denosumab for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Health-Syst Pharm*. 2011;68(1):1409-18.
126. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):394-402.
127. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011;377(9773):1276-87.
128. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barrett A, Karras D, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pretreated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Eur J Endocrinol*. 2012;166(1):87-97.
129. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
130. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, LaCroix AZ, Vukicevic S, Reid DM, Goldstein S, Sriram U, Lee A, Thompson J, Armstrong RA, Thompson DD, Powles T, Zanchetta J, Kendler D, Neven P, Eastell R; PEARL Study Investigators. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010;362(8):686-96.
131. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1923-34.
132. McClung M, Geusens P, Miller P, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY 2001 Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*. 2001;344:333-340.
133. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2816-22.