

Como abordar o paciente com risco iminente de fratura?

LUCIANA PARENTE COSTA SEGURO¹ , OTÁVIO LOPES RIBEIRO FIOROTTO¹ , LETÍCIA PLETSCH¹ , PAULA DE ABREU TONIOLO² , ANDRE SILVA FRANCO¹ , DIOGO SOUZA DOMICIANO^{1,2} 

¹SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFMUSP), SÃO PAULO, SP, BRASIL

²LABORATÓRIO DE METABOLISMO ÓSSEO DA DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP), SÃO PAULO, SP, BRASIL

AUTOR CORRESPONDENTE:

DR. DIOGO SOUZA DOMICIANO

DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP).

AV. DR. ARNALDO, 455, 30. ANDAR, CERQUEIRA CÉSAR, SÃO PAULO SP, BRASIL; CEP: 01246-903.

EMAIL: DIOGO.DOMICIANO@HC.FM.USP.BR

RESUMO

Pacientes com osteoporose que sofreram fraturas maiores, como vertebrais, de pelve ou quadril nos últimos dois anos, ou que têm história de múltiplas fraturas, são classificados como de risco iminente de nova fratura devido à alta probabilidade de novo evento nos próximos 12 a 24 meses. Este artigo revisa as estratégias mais eficazes e atualizadas para tratar esses casos, com ênfase em terapias sequenciais e personalizadas baseadas em evidências. O objetivo principal do tratamento é a redução rápida e eficiente do risco de fraturas. Medicamentos osteoanabólicos, como teriparatida, romosozumabe e abaloparatida (esta última ainda não disponível no Brasil), são recomendados como terapia inicial nesses casos por promoverem um aumento rápido e significativo da densidade mineral óssea (DMO), além de reduzirem consideravelmente a ocorrência de novas fraturas. Para outros perfis de risco, a ferramenta FRAX auxilia na estratificação e na orientação das metas terapêuticas. O objetivo mínimo do tratamento é alcançar um T-score superior a -2,5 em até três anos. Após o uso de anabólicos, é imprescindível continuar com denosumabe ou bisfosfonatos para garantir novos ganhos de massa óssea ou, no mínimo, preservar os resultados obtidos, conforme o alvo terapêutico planejado. O manejo eficiente de pacientes com risco iminente é crucial para reduzir rapidamente o risco de novas fraturas, além de diminuir significativamente a morbimortalidade nesse grupo de maior vulnerabilidade.

Palavras-chave: osteoporose, risco iminente de fratura, densidade mineral óssea, T-score; FRAX.

Mensagens principais:

- Risco iminente de fratura osteoporótica refere-se à alta probabilidade de nova fratura dentro de 12 a 24 meses, especialmente em pacientes com fraturas recentes ou múltiplas fraturas prévias.
- A escolha do tratamento deve priorizar o medicamento que ofereça ao menos 50% de chance de atingir o alvo de T-score desejado (geralmente > -2,5) em até três anos, conforme a DMO inicial.
- Agentes osteoanabólicos, mais eficazes que antirreabsortivos no aumento da massa óssea e na redução do risco de fraturas, devem ser a primeira linha de tratamento nesse cenário.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma condição cuja incidência tem aumentado globalmente, impulsionada pelo envelhecimento populacional¹. A identificação precoce, aliada a um tratamento adequado, pode reduzir significativamente a ocorrência de fraturas por fragilidade e suas consequências, como o aumento da mortalidade, os elevados custos associados a procedimentos cirúrgicos e o afastamento laboral^{2,3}. Entretanto, um estudo recente do Reino Unido mostrou que apenas 20% dos pacientes internados por fratura de quadril recebiam tratamento para osteoporose, reforçando que a osteoporose ainda é subdiagnosticada e negligenciada⁴.

Atualmente, há uma atenção crescente voltada para pacientes com risco muito elevado de fraturas, para os quais intervenções terapêuticas mais potentes, associadas a um monitoramento intensivo, são fortemente recomendados⁵. Evidências recentes sugerem uma relação custo-efetividade favorável para essas abordagens⁶.

DEFINIÇÃO DE RISCO IMINENTE DE FRATURA

As diretrizes mais recentes de manejo do paciente com osteoporose introduziram a categoria de indivíduos sob risco muito elevado de fraturas. De forma geral, esse grupo inclui pacientes que apresentem qualquer um dos seguintes critérios⁷⁻¹³:

- **Densidade mineral óssea (DMO):** T-score $\leq -2,5$ na coluna lombar, colo do fêmur ou fêmur total, associado a pelo menos uma fratura vertebral ou fratura de quadril.
- **Uso de glicocorticoide:** história de fratura osteoporótica prévia em paciente que iniciará o uso de glicocorticoide por três meses ou mais, em doses de 5 mg/dia de prednisona ou mais, ou que sofrerem nova fratura durante o uso.
- **T-score muito baixo e fatores clínicos de risco:** T-score $\leq -3,0$ associado a qualquer outro fator de risco, incluindo idade avançada (≥ 65 anos), fratura por fragilidade prévia, duas ou mais quedas no último ano ou uso de glicocorticoide.
- **Avaliação pela ferramenta FRAX:** risco de fratura classificado na categoria de muito alto risco (conforme explicado abaixo).

Estudos com a coorte de Reykjavík, na Islândia, revelaram que, em pacientes que sofreram uma segunda fratura, 31% a 45% delas ocorreram no primeiro ano após o evento inicial, dependendo do local da fratura. O risco é significativamente elevado logo após a fratura índice, diminuindo gradualmente ao longo dos dois anos subsequentes, mas sem retornar ao nível basal^{14,15}.

Portanto, dentre os indivíduos com risco muito elevado de fratura, há um subgrupo com risco “iminente”, caracterizado por um aumento transitório e acentuado do risco de uma fratura subsequente imediatamente após um evento índice. Em outras palavras, há uma probabilidade significativa de ocorrência de fratura nos próximos 12 a 24 meses, principalmente em pacientes que já têm história de fratura por fragilidade recente (nos últimos 2 anos). Pacientes com história de múltiplas fraturas osteoporóticas prévias também se enquadram nesse perfil de risco¹⁴⁻¹⁷.

A ferramenta FRAX, amplamente validada, estima a probabilidade absoluta de fraturas maiores (vertebrais clínicas, de quadril, úmero proximal e punho), além

do risco específico de fratura de quadril em 10 anos. Baseada em grandes estudos populacionais, ela incorpora fatores de risco que são independentes ou quase independentes da DMO, como idade, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, consumo excessivo de álcool, fraturas prévias, história familiar de fratura de quadril, uso de glicocorticoides, artrite reumatoide e outras causas secundárias de osteoporose. A DMO do colo do fêmur pode ou não ser adicionada ao cálculo¹⁸.

O FRAX não considera a recência da fratura prévia nem as variações de risco associadas aos diferentes sítios esqueléticos, o que leva à subestimação do risco em pacientes com fraturas ocorridas nos últimos dois anos^{19,20}. Entretanto, é muito provável que o aumento transitório do risco após uma fratura índice seja suficientemente significativo para impactar de forma substancial a probabilidade de fratura em 10 anos estimada pela ferramenta^{19,20}. Para contornar essa limitação, multiplicadores específicos para idade, sexo e local da fratura foram desenvolvidos, permitindo ajustar o risco relacionado à recência e ao tipo de fratura. A plataforma FRAXplus, que incorpora esses multiplicadores, foi recentemente lançada, mas ainda carece de validação internacional ampla.

De qualquer forma, quanto maior o risco de fratura pelo FRAX, maior a probabilidade de ocorrência de novas fraturas nos próximos anos (ou seja, mais iminente é o risco), tornando urgente a necessidade de um tratamento altamente eficaz e de ação rápida nesses pacientes¹⁹⁻²¹.

FRAX-BRASIL 2.0

Recentemente, foi lançada a nova versão do FRAX-Brasil (FRAX-Brasil 2.0)²², a partir da atualização da estimativa do risco de fratura com base em novos dados epidemiológicos brasileiros²³. A Figura 1 ilustra a ferramenta FRAX-Brasil, que pode ser encontrada no site da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO).

Nesta atualização da ferramenta, houve a incorporação da categoria de muito alto risco de fratura, que é definida como uma probabilidade de fratura acima de 60% do limiar de intervenção pelo FRAX, com ou sem a inclusão da DMO^{8,21,22}. Além disso, foi adotado um limiar de intervenção híbrido, que varia de acordo com a idade até os 70 anos, tornando-se fixo a partir dessa faixa etária (Figura 2)^{22,24}.

Alguns ajustes recentes têm sido desenvolvidos e recomendados para a utilização do FRAX (Tabela 1). O mais conhecido refere-se ao uso de glicocorticoides. Embora doses mais elevadas estejam associadas a uma maior probabilidade de fraturas, o FRAX não permite especificar a dose. Nesse sentido, recomenda-se uma correção derivada de dados do registro britânico, que ajusta o escore de acordo com a dose do glicocorticoide em equivalente de prednisona²⁵.

Figura 1. Ferramenta FRAX-Brasil

Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

País: **Brasil** Nome/ID: A respeito dos fatores de risco

Questionário:

- Idade (entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento
Idade: Data de nascimento: A: M: D:
- Gênero ☐ Masculino ☐ Feminino
- Peso (kg)
- Altura (cm)
- Fratura prévia ☒ Não ☐ Sim
- País com Fratura de quadril ☒ Não ☐ Sim
- Tabagismo atual ☒ Não ☐ Sim
- Glicocorticóides ☒ Não ☐ Sim
- Artrite reumatóide ☒ Não ☐ Sim

- Osteoporose secundária ☒ Não ☐ Sim
- Álcool 3 ou mais unidades/dia ☒ Não ☐ Sim
- Densidade óssea do colo do fêmur (g/m²)
Selecionar densidade óssea



conversão do peso

libras ☒ kg

conversão da altura

polegadas ☒ cm

01614361

Indivíduos avaliados para risco de fratura desde 1 de junho de 2011

Idade:

☐ Feminino

Gênero: ☐ Masculino

☐ Realizou

Densitometria óssea: ☐ Não realizou

Fraturas maiores:

Fraturas de quadril:



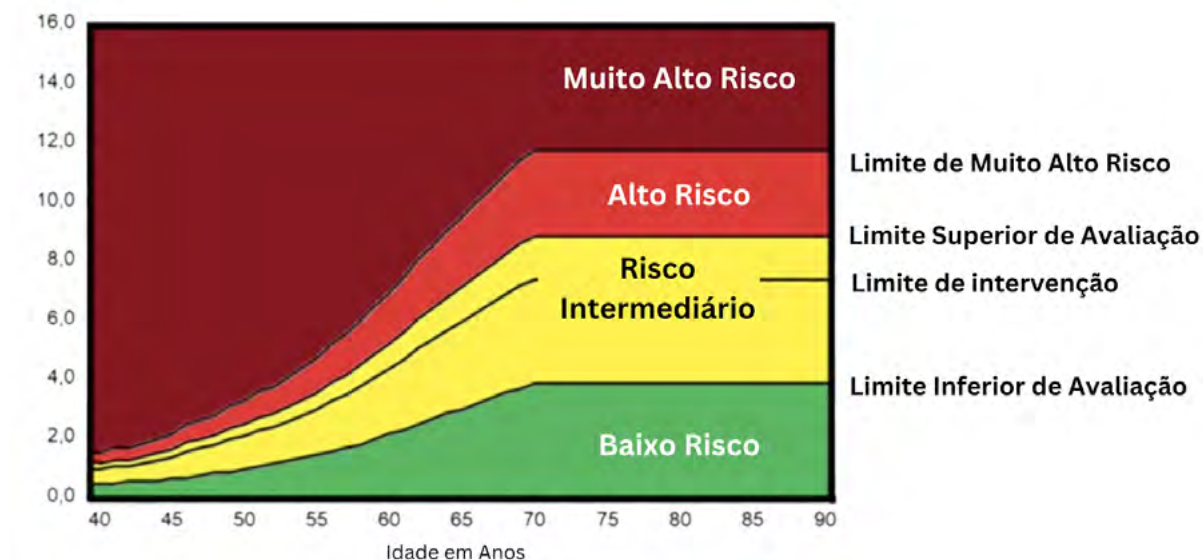
*usar ponto nas casas decimais

*todos os campos devem ser preenchidos

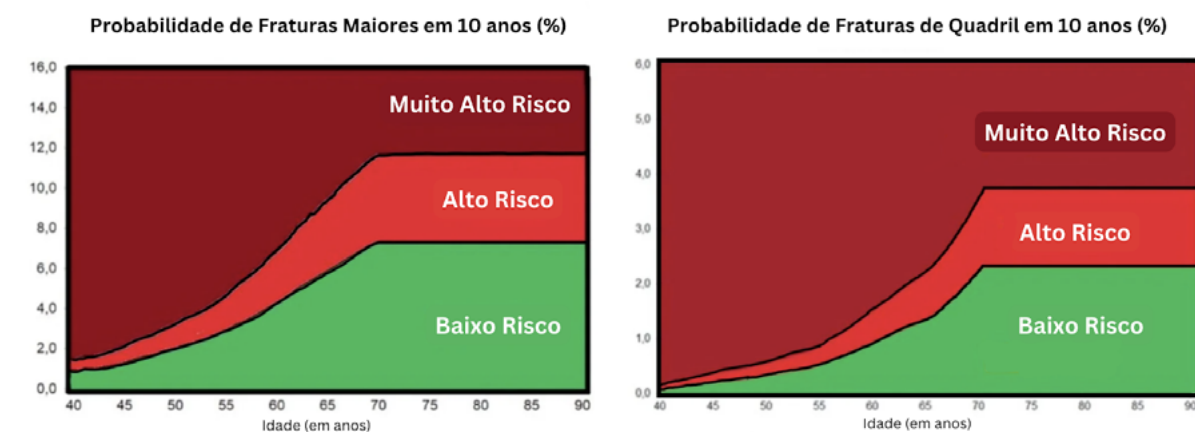
Fonte: <https://abrasso.org.br/frax-brasil/> - acessado em 16/09/2024.

Figura 2. Categorias de risco de fratura pelo FRAX e o limiar de intervenção terapêutica híbrido

FRAX sem densitometria óssea



FRAX com densitometria óssea



Adaptado de <https://abrasso.org.br/instrucoes-frax-brasil/>

Tabela 1. Principais fatores de correção recomendados na utilização do FRAX.

Fatores de ajuste		Fratura Maior	Fratura de Quadril
Glicocorticoide (Coloque “Sim” no campo uso de glicocorticoide)	2,5 - 7,5 mg/dia	Sem ajuste	Sem ajuste
	≥7,5 mg/dia	Aumentar 15% (x1,15)	Aumentar 20% (x1,2)
Discordância de T-score entre coluna lombar e colo femoral		Aumente 10% (x1,1) a cada 1 ponto de diferença no T-score	Sem ajuste
Diabetes Tipo 2		Coloque “Sim” no campo referente a artrite reumatoide ou aumente 10 anos da idade do paciente ou diminua o T-score do colo femoral em -0,5 DP ou faça o ajuste do FRAX pelo Trabecular Bone Score (TBS)	
Fraturas Prévias		2 fraturas: +10% (x1,1) 3 fraturas: +20% (x1,2) ≥4 fraturas: +30% (x1,3)	
História de Quedas no último ano		1 queda: +20% (x1,2) 2 quedas: +30% (x1,3) ≥3 quedas: +70% (x1,7)	1 queda: +20% (x1,2) 2 quedas: +50% (x1,5) ≥3 quedas: +100% (x2)

Adaptado das referências 25,26,30–32.

Além disso, a DMO da coluna lombar é frequentemente inferior à do fêmur, devido à maior quantidade de osso trabecular presente. Assim, é possível ajustar o FRAX considerando a diferença entre o T-score da coluna e do colo do fêmur, multiplicando o risco de fratura maior em 10% para cada unidade aproximada de diferença na DMO entre os sítios²⁶. Por exemplo, se um paciente tiver um T-score da coluna de -2,8 e do colo do fêmur de -1,2, a diferença entre os T-scores é de 1,6; arredondando esse número para 2, o valor resultante do FRAX deve ser multiplicado por 1,2 (20% = 2 vezes 10%).

O diabetes mellitus tipo 2 é um fator de risco independente para fratura que pode ser incorporado ao FRAX de quatro formas: marcando “sim” na seção de artrite reumatoide, aumentando a idade do paciente em 10 anos, reduzindo o T-score do colo do fêmur em 0,5 ou ajustando o FRAX pelo Escore de Osso Trabecular (*Trabecular Bone Score - TBS*) da densitometria óssea, se disponível²⁷⁻³⁰.

A presença de quedas pode ser incorporada ao FRAX ajustando o risco com base no número de quedas no último ano: uma queda aumenta o risco em 20%; duas quedas aumentam o risco em 30% para fraturas maiores e 50% para fratura de quadril; três ou mais quedas elevam o risco em 70% para fraturas maiores e 100% para fratura de quadril³¹.

O número de fraturas prévias também pode ser incorporado no cálculo do risco: duas fraturas aumentam o risco de fratura maior e de quadril em 10%; três fraturas, em 20%; e quatro ou mais fraturas, em 30%³².

MANEJO DO PACIENTE COM RISCO IMINENTE DE FRATURA

Em todo paciente com osteoporose, a avaliação laboratorial é essencial para investigar o metabolismo mineral. Exames como cálcio total corrigido pela albumina, fósforo, fosfatase alcalina, paratormônio (PTH), 25-hidroxivitamina D (25OHD) e calciúria de 24 horas são recomendados para uma análise abrangente da saúde óssea. Marcadores do remodelamento ósseo, como o

telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), que avalia a reabsorção óssea, e o propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo I (P1NP), que mede a formação óssea, podem ser valiosos no acompanhamento terapêutico. Além disso, exames gerais, como hemograma, função renal, hepática e tireoidiana, eletroforese de proteínas, hormônios sexuais e outros testes específicos conforme a suspeita clínica, são fundamentais para identificar causas secundárias de osteoporose.

É imprescindível abordar e corrigir fatores de risco modificáveis para a ocorrência de fratura. Pacientes devem assegurar um aporte adequado de cálcio (1000-1200 mg/dia), preferencialmente por meio da dieta. Colecalciferol (vitamina D3) deve ser suplementada nas doses de 800 a 2000 UI diárias. Em casos de deficiência de vitamina D (25OHD <20 ng/mL) e/ou hiperparatiroidismo secundário à carência de cálcio e/ou vitamina D, doses maiores (7000 UI por dia ou 50.000 UI semanais) podem ser necessárias para normalizar os valores de PTH e prevenir defeitos de mineralização que contribuem para a fragilidade óssea. A adequação de cálcio e vitamina D tem impacto na redução do risco de fraturas^{12,33}.

A prática de exercícios resistidos e com impacto leve é benéfica para o ganho ou, no mínimo, manutenção de massa óssea, embora pacientes com risco de fratura vertebral devam evitar atividades que envolvam flexão ou rotação do tronco. Além disso, recomenda-se cessar o tabagismo e limitar o consumo de álcool a no máximo duas unidades diárias. Indivíduos com risco de quedas devem ser orientados sobre medidas preventivas, como exercícios de equilíbrio e fortalecimento, adaptações no ambiente, revisão de medicamentos e avaliação oftalmológica¹².

Comparação entre agentes antirreabsortivos e osteoanabólicos

Estudos pivotais e comparações diretas entre antirreabsortivos e osteoanabólicos comprovam a superio-

ridade destes últimos em pacientes com muito alto risco de fratura. Essas terapias proporcionam uma redução mais rápida e expressiva do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, tornando-os a escolha inicial preferencial para a maioria dos pacientes com risco iminente de fratura¹⁶.

O estudo VERO (*VERtebral fracture treatment comparison in Osteoporotic women*) comparou teriparatida e risedronato em 1360 mulheres pós-menopáusicas com ao menos uma fratura vertebral. Destas, 65% tinham duas ou mais fraturas vertebrais, 36% apresentaram fratura no último ano e 9,3% estavam em uso de prednisona em doses diárias ≥ 5 mg. A teriparatida reduziu o risco de fraturas vertebrais radiográficas em 56% após 24 meses em relação ao risedronato ($p < 0,0001$) e mostrou tendência a reduzir fraturas não vertebrais³⁴.

Outro ensaio clínico avaliou a eficácia da teriparatida em comparação ao alendronato em 428 pacientes em uso médio de 7,5 mg diários de prednisona, dos quais 70% apresentavam história de fraturas vertebrais e não vertebrais. Após 18 meses, o uso da teriparatida resultou em um aumento significativamente maior na DMO da coluna lombar (7,2%) em comparação ao alendronato (3,4%). Além disso, também proporcionou um ganho superior na DMO do quadril (3,8% versus 2,4%)³⁵.

No estudo ARCH (*Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk*), 4.093 pacientes com história de fratura foram randomizados para receber romosozumabe ou alendronato por 12 meses. Após esse período, todos passaram a receber alendronato por mais um ano. A média de T-score era de -2,9, e 96% apresentavam mais de uma fratura vertebral. Após 24 meses, o romosozumabe reduziu em 48% as novas fraturas vertebrais e em 27% as fraturas clínicas, em comparação com o alendronato³⁶.

A abaloparatida (ainda não disponível no Brasil) foi comparada ao alendronato em análises *post hoc* dos estudos ACTIVE (*Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints*) e ACTIVextended. No ACTIVE, 2.463 mulheres na pós-menopausa receberam abaloparatida ou placebo por 18 meses. Depois, todas passaram a receber alendronato por 24 meses no ACTIVextended. Após 18 meses de uso de abaloparatida, a taxa de fraturas vertebrais radiográficas foi 71% menor do que após 24 meses de alendronato ($p=0,027$)³⁷.

Vale ressaltar que os ensaios comparativos diretos não avaliaram o efeito dos anabólicos em relação ao ácido zoledrônico, um bisfosfonato intravenoso de maior potência e afinidade pela matriz óssea.

Outra lacuna na literatura é a ausência de ensaios prospectivos randomizados e controlados comparando o romosozumabe ao denosumabe. Um estudo observacional e retrospectivo japonês analisou a eficácia de ambos os medicamentos em 69 mulheres na pós-menopausa, com um T-score médio de -3,1. Após 6 meses, o romosozumabe mostrou um ganho de DMO na coluna de 7,4%, superior aos 6,0% do denosumabe ($p<0,01$). Após 12 meses, o aumento foi de 12,5% para o romosozumabe e 7,2% para o denosumabe ($p<0,001$). O romosozumabe também se destacou no ganho de DMO no colo do fêmur e no fêmur total após 12 meses, embora essa superioridade não tenha sido observada em 6 meses³⁸.

Terapia farmacológica inicial

Para pacientes com risco muito alto ou iminente de fratura, o tratamento deve priorizar uma redução do risco que seja a maior e mais rápida possível. Como mencionado anteriormente, os osteoanabólicos demonstram uma eficácia superior no aumento da DMO e na prevenção de fraturas em comparação aos bisfosfonatos e ao denosumabe³⁹. Aumentos maiores de massa óssea estão associados a uma redução maior no risco de fratura⁴⁰.

A escolha do tratamento inicial deve focar na probabilidade de alcançar a meta desejada dentro de um prazo razoável, com maior prioridade para pacientes com risco iminente de fratura. A decisão deve se basear na chance de um tratamento atingir pelo menos 50% de probabilidade de alcançar o alvo de T-score em 3 anos, considerando a DMO inicial¹⁶.

Para pacientes com T-score inicial $\leq -2,5$ no fêmur total, colo do fêmur e/ou coluna lombar, o objetivo do tratamento é alcançar um T-score $> -2,5$ nos sítios esqueléticos correspondentes. Em indivíduos mais velhos, com história de quedas frequentes, deterioração funcional ou naqueles em que se planeja um possível “holiday” de bisfosfonato no futuro, pode ser recomendado um alvo de T-score mais elevado, como -2,0 ou até -1,5^{16,41,42}.

Além disso, na seleção do tratamento inicial, a localização da fratura prévia é um critério a ser considerado. Fraturas em vértebras, quadril, pelve e úmero são mais significativas em aumentar o risco de novos eventos em curto prazo⁴³.

Dessa forma, pacientes com história de fratura vertebral, da pelve, quadril ou úmero, assim como aqueles com T-score $\leq -3,0$, são indicados para iniciar o tratamento preferencialmente com medicações osteoanabólicas¹⁶.

Para fraturas em outros sítios, o uso de bisfosfonatos ou denosumabe pode ser apropriado, dependendo da localização da fratura e da DMO¹⁶. Em pacientes que iniciaram tratamento com bisfosfonatos ou denosumabe e passaram a ter risco iminente de fratura, deve-se considerar a troca para um osteoanabólico^{34,36}.

Indivíduos com muito alto risco pelo FRAX também devem receber preferencialmente um agente anabólico¹⁶.

A Tabela 2 resume as estratégias de tratamento inicial no paciente com risco iminente de fratura.

Tabela 2. Terapia inicial no manejo da osteoporose em pacientes com risco iminente de fratura.

Risco iminente de fratura Fratura recente (nos 2 últimos anos) ou múltiplas fraturas prévias	
Fratura vertebral, pelve ou quadril	Outras fraturas
- Anabólico (1ª opção) - Denosumabe ou Ácido zoledrônico (2ª opção)	Anabólico, Ácido zoledrônico ou Denosumabe de acordo com sítio de fratura e T-score
Fraturas há mais de 2 anos	
Fratura vertebral, pelve ou quadril (independente de T-score) ou T-score ≤ -3	Outras fraturas, com T-score $\leq -2,5$ ou com alto risco pelo FRAX
- Anabólico (1ª opção) - Ácido zoledrônico ou Denosumabe (2ª opção)	Bisfosfonato ou Denosumabe

Adaptado da referência [16].

Terapia sequencial

A sequência do tratamento é importante para manter os benefícios alcançados com a terapia inicial e para atingir os alvos de T-score naqueles pacientes com DMO muito abaixo da meta terapêutica¹⁶.

O tratamento sequencial tem sido alvo de diversos estudos em busca da associação mais benéfica visando ganho de massa óssea e redução de fraturas. O aumento da DMO na coluna e no quadril é mais pronunciado e ocorre de maneira mais rápida quando um osteoanabólico é administrado como terapia inicial, seguido por um antirreabsortivo, comparado à abordagem inversa.

Assim, o tratamento com anabólico por um período de 12 a 24 meses seguido de uma transição para antirreabsortivo é a melhor estratégia nesses casos de maior gravidade^{5,16,44-46} (Tabela 3).

Após terapia com romosozumabe

Análises dos estudos pivotais revelaram que, em pacientes com T-score $< -2,7$ no fêmur total, a chance de atingir o alvo de DMO (T-score $< -2,5$) em três anos, após um ano de tratamento com romosozumabe seguido de alendronato, foi de 73%. Quando o deno-

sumabe foi utilizado como terapia sequencial, essa probabilidade aumentou para 90%. Na coluna, os ganhos foram ainda mais pronunciados, mesmo em pacientes com T-score inicial $< -3,0$ ^{16,47}.

Após terapia com teriparatida e abaloparatida

A transição para alendronato após um ano de teriparatida resultou em um ganho adicional de 2% de massa óssea no fêmur total e no colo do fêmur⁴⁸. Quando a transição foi realizada para denosumabe, o aumento da DMO foi ainda maior, chegando a cerca de 6% em ambos os sítios após um ano de tratamento⁴⁵. O estudo ACTIVE revelou que pacientes com T-score $< -3,5$ na coluna têm mais de 50% de chance de alcançar o alvo terapêutico após três anos de tratamento (abaloparatida seguida de alendronato)⁴⁹.

Após terapia com bisfosfonatos

A substituição de alendronato por denosumabe resulta em ganhos adicionais na DMO⁵⁰. Já a troca de bisfosfonato por terapia anabólica apresenta efeitos distintos, dependendo da medicação escolhida. No caso da teriparatida, observa-se uma perda inicial de DMO nos primeiros 6 a 12 meses, especialmente no quadril⁵¹. Por outro lado, a utilização de romosozumabe por um

Tabela 3. Terapia sequencial no manejo de pacientes com risco iminente de fratura.

Terapia Inicial	Terapia sequencial	Comentários
Romosozumabe (12 meses)	Denosumabe	Tratamento com resposta mais rápida e potente. Tratamento de escolha para pacientes com risco iminente de fratura ou muito alto risco. Escolha para pacientes que estão distantes do alvo terapêutico.
	Bisfosfonatos	Podem ser considerados para pacientes que estão mais próximos do alvo terapêutico. Se T-score continuar <2,5 e novo ciclo de anabólico for considerado, os bisfosfonatos podem ser os melhores intermediários.
Teriparatida (24 meses)	Denosumabe	Tratamento para pacientes com risco iminente de fratura ou muito alto risco. Escolha para pacientes que estão distantes do alvo terapêutico.
	Bisfosfonatos	Podem ser considerados para pacientes que estão mais próximos do alvo terapêutico.
Denosumabe	Romsozumabe	Poucos dados. Denosumabe por 1 ano seguido de romosozumabe manteve a DMO do fêmur total. Avaliar tempo de tratamento com denosumabe.
	Ácido zoledrônico	Iniciar ácido zoledrônico antes de completar 6 meses da última dose de denosumabe. Se uso de denosumabe > 2,5 anos: monitorizar CTX no 3º e no 6º mês após interrupção do denosumabe. Se CTX aumentar significativamente, administrar outra dose de ácido zoledrônico após 6 meses da primeira.
	Alendronato	Iniciar alendronato antes de completar 6 meses da última dose de denosumabe. Usar alendronato por pelo menos 2 anos consecutivos. Usar alendronato preferencialmente nos casos de utilização do denosumabe < 2,5 anos.
	Teriparatida	Esquema de tratamento não recomendado. Perda rápida de DMO no quadril, chegando a valores de pré-tratamento com denosumabe Podem ser utilizados em terapia combinada: significativo incremento de DMO quando comparado ao uso isolado de cada droga.
	Risedronato	Esquema de tratamento não recomendado. A transição para risedronato é menos eficaz e não é capaz de prevenir o rebote da remodelação óssea e o risco de fraturas vertebrais após a descontinuação do denosumabe.
	Raloxifeno	Esquema de tratamento não recomendado. A transição para raloxifeno não previne o rebote da remodelação óssea e o risco de fraturas vertebrais após a descontinuação do denosumabe.
Bisfosfonatos	Romsozumabe	Considerar a troca para pacientes que apresentam risco iminente de fratura. A troca resulta em incrementos adicionais de DMO no fêmur total e na coluna (embora menos ganho de DMO do que quando a terapia inicial é o romosozumabe).
	Teriparatida	Considerar a troca para pacientes que apresentam muito alto risco de fratura. Pode ocorrer perda transitória da DMO do quadril nos primeiros 6 a 12 meses, com recuperação ao final de 24 meses. Podem ser combinados, especialmente no paciente com muito alto risco de fratura de quadril.

ano após o tratamento com bisfosfonato proporcionou ganhos adicionais na massa óssea tanto no fêmur quanto na coluna, embora esses incrementos sejam inferiores aos obtidos quando o romosozumabe é a terapia inicial^{5,52}.

Após terapia com denosumabe

A interrupção do uso de denosumabe sem a introdução de uma terapia sequencial resulta em uma rápida perda de massa óssea, causada por um efeito rebote na remodelação óssea. Isso acarreta uma redução significativa da DMO e eleva substancialmente o risco de fraturas vertebrais múltiplas^{53,54}. A escolha da terapia sequencial deve levar em consideração o tempo de uso do denosumabe, com a nova terapia sendo iniciada antes de seis meses da última dose.

As recomendações atuais indicam que, para pacientes que utilizaram denosumabe por menos de 2,5 anos, deve-se optar pela troca para alendronato por dois anos consecutivos ou pela administração de uma dose de ácido zoledrônico. Para uso superior a esse período, recomenda-se a administração de ácido zoledrônico, juntamente com a monitorização do CTX no 3º e 6º mês após a descontinuação do denosumabe. Se o marcador de reabsorção óssea exceder o limite superior de referência para mulheres na pré-menopausa, uma nova dose de ácido zoledrônico deve ser administrada após seis meses. Na indisponibilidade de avaliar o marcador, recomenda-se considerar a administração da segunda dose de ácido zoledrônico⁵⁵.

A transição para raloxifeno ou risedronato é considerada menos eficaz e, por isso, não é recomendada. Já a transição para teriparatida pode resultar em uma perda óssea significativa nos primeiros seis meses de tratamento, especialmente em sítios periféricos (quadril, tíbia e rádio)^{45,56}. Há poucos dados disponíveis sobre a transição do denosumabe para o romosozumabe, porém essa mudança pode ser viável em casos

em que o denosumabe foi utilizado por um curto período de tempo⁵⁷.

Portanto, a escolha da medicação sequencial deve ser baseada na DMO e nos fatores de risco individuais. Pacientes com DMO significativamente abaixo do alvo terapêutico podem se beneficiar de uma sequência com denosumabe, enquanto bisfosfonatos são indicados para aqueles que já estão próximos do alvo, visando à manutenção da massa óssea obtida na fase inicial do tratamento. No entanto, para pacientes com possibilidade de um novo ciclo de osteoanabólico, o uso prévio de denosumabe pode levar à perda de massa óssea ao retomar a terapia anabólica⁴⁵, tornando os bisfosfonatos os intermediários mais adequados nessa situação^{7,16,58}.

AValiação da resposta terapêutica

O seguimento com densitometria óssea e imagem da coluna vertebral é importante para avaliar a resposta ao tratamento e determinar se os alvos do tratamento foram atingidos.

Quando a meta foi alcançada, o novo objetivo é manter a DMO. É importante lembrar que o romosozumabe, teriparatida, abaloparatida e denosumabe necessitam de terapia sequencial para manutenção da massa óssea, e o uso de bisfosfonatos pode manter os ganhos de massa óssea proporcionados por esses medicamentos. Após o tratamento com bisfosfonatos, pode-se considerar *holiday* ou tratamento intermitente¹⁶.

Caso ocorra uma fratura ou a DMO não atinja a meta com o regime terapêutico atual, o tratamento deve ser intensificado nos próximos dois anos, seja trocando, adicionando ou repetindo um curso de agente anabólico, ou continuando com a terapia sequencial mais potente disponível¹⁶. Uma fratura durante o tratamento não significa necessariamente falência terapêutica, mas sinaliza maior gravidade do que o

previamente avaliado, classificando o paciente como risco iminente de nova fratura¹⁶.

Um novo ciclo de terapia anabólica pode ser considerado em pacientes que já usaram esses agentes anteriormente mas mantêm muito alto risco de fratura, ou naqueles que perdem massa óssea ou que a DMO se mantém abaixo do alvo. O melhor momento de fazer um novo ciclo é desconhecido¹⁶.

CONCLUSÕES

O manejo de pacientes com risco iminente de fratura exige uma abordagem criteriosa e personalizada. A estratificação do risco, utilizando a DMO e ferramentas como o FRAX, permite identificar os indivíduos mais vulneráveis e orientar as estratégias terapêuticas adequadas. Para aqueles com risco elevado, especialmente com fraturas maiores prévias, é fundamental priorizar medicações osteoanabólicas ou, no mínimo, antirreabsortivos potentes como denosumabe e ácido zoletrônico. O objetivo mínimo do tratamento é alcançar um T-score > -2,5, o que promove uma redução significativa no risco de fraturas, melhorando a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726–33.
2. Manual Brasileiro de Osteoporose - Orientações práticas para os profissionais de saúde. vol. 147. 2021.
3. Mensor L, Professora do MBA de Gestão em Saúde da FIPE, São Paulo, SP, Brasil, Rosim M, Marasco G, Rigo D, Marchesan T, Arinelli R, Amgen, São Paulo, SP, Brasil. Avaliação de custos associados a fraturas por fragilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil. *J Bras Econ Saúde* 2021;13:288–99.
4. Broken Promises: Report of the national audit of falls and bone health in older people. Royal College of Physicians Falling Standards 2010.
5. Veronese N, Briot K, Gueñabens N, Albergaria BH, Alokail M, Al-Daghri N, Bemden AB, Bruyère O, Burlet N, Cooper C, Curtis EM, Ebeling PR, Halbout P, Hesse E, Hilgsmann M, Camargos BM, Harvey NC, Perez AD, Radermecker RP, Reginster J-Y, Rizzoli R, Siggelkow H, Cortet B, Brandi ML. Recommendations for the optimal use of bone forming agents in osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2024;36:167.
6. Yu G, Tong S, Liu J, Wan Y, Wan M, Li S, You R. A systematic review of cost-effectiveness analyses of sequential treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2023;34:641–58.
7. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2020 update. *Endocr Pract* 2020;26:564–70.
8. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M. Algorithm for the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:797–8.
9. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endo Metab* 2020;105:587–94.
10. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: The 2021 Position Statement of The North American Menopause Society” Editorial Panel. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2021;28:973–97.
11. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022;33:2049–102.

12. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, Harvey N, Kanis J, Leyland S, Low R, McCloskey E, Moss K, Parker J, Paskins Z, Poole K, Reid DM, Stone M, Thomson J, Vine N, Compston J. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2022;17:58.
13. Silva BC, Madeira M, d'Alva CB, Maeda SS, de Holanda NCP, Ohe MN, Szejnfeld V, Zerbini CAF, de Paula FJA, Bandeira F. Definition and management of very high fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO). *Arch Endocrinol Metab* 2022;66:591–603.
14. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017;28:775–80.
15. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM, Sigurdsson G, Siggeirsdóttir K, Fitzpatrick LA, Borgström F, McCloskey EV. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int* 2018;29:1747–57.
16. Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, Ebeling PR, De Beur SJ, Langdahl B, Rhee Y, Fuleihan GE-H, Kiel DP, Schousboe JT, Borges JL, Cheung AM, Diez-Perez A, Hadji P, Tanaka S, Thomasius F, Xia W, Cummings SR. Goal-Directed Osteoporosis Treatment: ASBMR/BHOF Task Force Position Statement 2024. *J Bone Miner Res* 2024.
17. Adachi JD, Brown JP, Schemitsch E, Tarride J-E, Brown V, Bell AD, Reiner M, Packalen M, Motsepeditshgo P, Burke N, Slatkovska L. Fragility fracture identifies patients at imminent risk for subsequent fracture: real-world retrospective database study in Ontario, Canada. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22:224.
18. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385–97.
19. McCloskey EV, Borgstrom F, Cooper C, Harvey NC, Javaid MK, Lorentzon M, Kanis JA. Short time horizons for fracture prediction tools: time for a rethink. *Osteoporos Int* 2021;32:1019–25.
20. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdóttir K, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, Leslie WD, McCloskey EV. The use of 2-, 5-, and 10-year probabilities to characterize fracture risk after a recent sentinel fracture. *Osteoporos Int* 2021;32:47–54.
21. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Updated September 2021. Disponível em: <https://www.nogg.org.uk/full-guideline/section-4-intervention-thresholds-and-strategy>. Acesso em: 15 de setembro de 2024 n.d.
22. Albergaria BH, Zerbini CAF, Lazaretti-Castro M, Eis SR, Vilaca T, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, Schini M, McCloskey E, Kanis JA. A new FRAX model for Brazil. *Arch Osteoporos* 2023;18:144.
23. Albergaria B-H, Zerbini CAF, Szejnfeld VL, Eis SR, Silva DMW, de Fatima Lobato da Cunha M, McClung MR, Kanis JA, McCloskey EV, Vilaca T, Lazaretti-Castro M. An updated hip fracture incidence rate for Brazil: the Brazilian Validation Osteoporosis Study (BRAVOS). *Arch Osteoporos* 2022;17:90.
24. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines: a report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). *Osteoporos Int* 2021;32:1951–60.
25. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22:809–16.
26. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011;22:839–47.
27. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Kanis JA. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int* 2015;96:500–9.
28. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, Hans D, Muschitz

- γκ, Fahrleitner-Pammer A, Resch H. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone* 2015;79:259–66.
29. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJM, Fujita Y, Glüer C-C, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016;31:940–8.
 30. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: The Manitoba BMD registry. *J Bone Miner Res* 2018;33:1923–30.
 31. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, Morin S, Leslie WD, McCloskey EV. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the number of prior falls in the preceding year. *Osteoporos Int* 2023;34:479–87.
 32. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, McCloskey EV. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the number of prior fractures. *Osteoporos Int* 2022;33:2507–15.
 33. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917789.
 34. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:230–40.
 35. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
 36. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.
 37. Leder BZ, Mitlak B, Hu M-Y, Hattersley G, Bockman RS. Effect of abaloparatide vs alendronate on fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:938–43.
 38. Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci Rep* 2021;11:11801.
 39. McClung MR, Rothman MS, Lewiecki EM, Hanley DA, Harris ST, Miller PD, Kendler DL. The role of osteoanabolic agents in the management of patients with osteoporosis. *Postgrad Med* 2022;134:541–51.
 40. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, Lui L-Y, Grauer A, Marin F, Khosla S, de Papp A, Mitlak B, Cauley JA, McCulloch CE, Eastell R, Bouxsein ML, Foundation for the National Institutes of Health Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:672–82.
 41. Chavassieux P, Chapurlat R, Portero-Muzy N, Roux J-P, Garcia P, Brown JP, Libanati C, Boyce RW, Wang A, Grauer A. Bone-forming and antiresorptive effects of romosozumab in Postmenopausal Women with osteoporosis: Bone histomorphometry and microcomputed tomography analysis after 2 and 12 months of treatment: Bone-forming and antiresorptive effects of romosozumab. *J Bone Miner Res* 2019;34:1597–608.
 42. Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling P. T-score as an indicator of fracture risk on therapy: evidence from

- romosozumab versus alendronate treatment in the ARCH trial. *J Bone Miner Res* 2020;35:1333–42.
43. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, Curtis JR. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int* 2019;30:79–92.
44. Lyu H, Zhao SS, Yoshida K, Tedeschi SK, Xu C, Nigwekar SU, Leder BZ, Solomon DH. Comparison of teriparatide and denosumab in patients switching from long-term bisphosphonate use. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5611–20.
45. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie S-AM. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147–55.
46. Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Miyama A, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Noguchi T, Takami K, Goshima A, Miura T, Fukuda Y, Kurihara T, Okada S, Nakata K. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022;33:1807–13.
47. Cosman F, Libanati C, Deignan C, Yu Z, Wang Z, Ferrari S, Beck Jensen J-E, Peris P, Bertoldo F, Lespessailles E, Hesse E, Cummings SR. Romosozumab Followed by Antiresorptive Treatment Increases the Probability of Achieving Bone Mineral Density Treatment Goals. *JBMR Plus* 2021;5:e10546.
48. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–13.
49. Tennstedt SL, Unverzagt FW. The ACTIVE study: study overview and major findings. *J Aging Health* 2013;25:3S – 20S.
50. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, Man H-S, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72–81.
51. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017;32:198–202.
52. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hyldstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, Grauer A. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1585–94.
53. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190–8.
54. Cosman F, Huang S, McDermott M, Cummings SR. Multiple Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: FREEDOM and FREEDOM Extension Trials Additional Post Hoc Analyses. *J Bone Miner Res* 2022;37:2112–20.
55. [Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Gueñabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2020.
56. Tsai JN, Jiang LA, Lee H, Hans D, Leder BZ. Effects of Teriparatide, Denosumab, or Both on Spine Trabecular Microarchitecture in DATA-Switch: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Densitom* 2017;20:507–12.
57. Kendler DL, Bone HG, Massari F, Gielen E, Palacios S, Maddox J, Yan C, Yue S, Dinavahi RV, Libanati C, Grauer A. Bone mineral density gains with a

second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int* 2019;30:2437–48.

58. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Mihov B, Gamble G, Reid IR. Bone Mineral Density and Bone Turnover 10 Years After a Single 5 mg Dose or Two 5-Yearly Lower Doses of Zoledronate in Osteopenic Older Women: An Open-Label Extension of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2022;37:3–11.