

Quais usuários de glicocorticoides devem receber medicamentos antiosteoporóticos?

JEAN MOURA LIMA NOLETO¹, PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA BARBALHO JUNIOR², ELAINE DE AZEVEDO³ 

¹RESIDENTE DE REUMATOLOGIA, HOSPITAL DO SERVIDOR ESTADUAL (HSPE/IMSPE), SÃO PAULO, SÃO PAULO, BRASIL.

²MÉDICO COLABORADOR DO AMBULATÓRIO DE DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS, SERVIÇO DE REUMATOLOGIA, HOSPITAL DO SERVIDOR ESTADUAL (HSPE/IMSPE), SÃO PAULO, SÃO PAULO, BRASIL.

³MÉDICA ASSISTENTE E PRECEPTORA, SERVIÇO DE REUMATOLOGIA, HOSPITAL DO SERVIDOR ESTADUAL (HSPE/IMSPE), SÃO PAULO, SÃO PAULO, BRASIL. COORDENADORA DA COMISSÃO DE DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS E OSTEOPOROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA – SBR (2024-2026)

AUTOR CORRESPONDENTE:

DRA. ELAINE DE AZEVEDO

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL DE SP – HSPE

SERVIÇO DE REUMATOLOGIA (9º ANDAR- BLOCO A)

RUA PEDRO DE TOLEDO, 1800

CEP- 04039-004 - VILA CLEMENTINO – SÃO PAULO – SP

EMAIL: AZEVEDO_ELAIN@YAHOO.COM.BR

RESUMO

A osteoporose induzida por glicocorticoides (OPIG) é a causa mais comum de osteoporose secundária, resultando em um risco aumentado de fraturas em pacientes de diversas idades e condições clínicas. O tratamento com glicocorticoides (GC) leva a uma rápida perda de massa óssea, principalmente nos primeiros meses de uso, tornando fundamental uma abordagem preventiva desde o início do tratamento. Para pacientes em uso crônico de GC em doses $\geq 2,5$ mg/dia por mais de 3 meses, a avaliação do risco de fraturas deve incluir o uso da ferramenta FRAX® ajustada para GC, além da avaliação da densidade mineral óssea (DMO), especialmente nas regiões da coluna lombar e quadril. O tratamento preventivo inicial baseia-se na suplementação de cálcio (1.000-1.200 mg/dia) e vitamina D (800-1.000 UI/dia), sendo recomendado para todos os pacientes que iniciam GC. Em pacientes com risco moderado a alto de fratura, ou com histórico de fratura por fragilidade, o uso de terapias antirreabsortivas, como bisfosfonatos orais deve ser a primeira linha de tratamento. Alternativamente, para aqueles que não toleram o tratamento oral ou apresentam contraindicações, pode-se considerar o uso de bisfosfonatos intravenosos, denosumabe ou anabólicos como a teriparatida. Pacientes em risco muito alto de fratura, como aqueles com múltiplas fraturas prévias ou perda óssea significativa durante o tratamento com GC, podem se beneficiar da terapia com agentes anabólicos seguidos de antirreabsortivos para garantir aumentos contínuos na DMO. A abordagem adequada do manejo da OPIG requer uma avaliação contínua do risco de fratura e deve ser individualizada para cada paciente, com estratégias que envolvam tanto a prevenção quanto a intervenção terapêutica.

Palavras-chaves: Osteoporose, Glicocorticoides, Fratura secundária, Fratura por fragilidade, Terapia antirreabsortiva, Terapia anabólica.

Mensagens principais:

- Recomenda-se o menor tempo de uso e a menor dose de GC para se evitar a OPIG;
- Estratégias não-farmacológicas como mudanças no estilo de vida, alimentação adequada, atividade física e suplementação de cálcio e vitamina D são recomendações universais;

- Avaliação laboratorial, medidas de DMO, investigação da presença de fraturas e definição do risco para fraturas devem ser feitos logo no início do tratamento com GC e reavaliados periodicamente;
- Estratégias farmacológicas devem ser individualizadas.

INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides (GC) são fármacos de uso frequente em diversas situações clínicas por sua alta potência anti-inflamatória. Apesar de sua eficácia, habitualmente seu uso é acompanhado de efeitos adversos sistêmicos que devem ser monitorados e, na medida do possível, tratados¹⁻⁴.

A osteoporose induzida pelo glicocorticoide (OPIG) é a forma mais frequente de osteoporose secundária e pode ocorrer em 30-50% dos pacientes em uso crônico de GC. É conhecido que doses de prednisona superiores a 2,5 mg/dia ou equivalentes elevam o risco de fraturas vertebrais e no quadril. As fraturas tendem a ocorrer em níveis de DMO mais altos do que na osteoporose pós-menopausa. Os danos causados pelo excesso de GC no osso são decorrentes de vários efeitos sistêmicos e de ações diretas nos osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, levando a um aumento da reabsorção óssea e diminuição da formação de osso. A identificação precoce de pacientes de alto risco possibilita a aplicação de estratégias preventivas mais eficientes, assegurando a manutenção da saúde óssea e reduzindo complicações a longo prazo¹⁻⁴.

FISIOPATOLOGIA

O uso excessivo de GC pode ter consequências prejudiciais para os ossos, impactando direta ou indiretamente o tecido ósseo. Seu uso crônico exerce um efeito direto sobre as células ósseas (osteoblastos, osteoclastos e osteócitos) e suas funções. Os efeitos indiretos se devem à ação dos GC sobre o metabolismo do

cálcio e vitamina D, secreção dos hormônios sexuais e efeito sobre a produção de prostaglandinas, citocinas e fatores de crescimento⁵.

A diminuição da formação óssea é um efeito predominante da presença de GC em excesso. Há uma redução da osteoblastogênese, bem como aumento de apoptose dos osteoblastos e osteócitos, sendo esta última mais proeminente⁵.

Os GC têm ações complexas sobre a expressão gênica das células esqueléticas dependendo do estágio de diferenciação e crescimento dos osteoblastos. Além de diminuir a síntese, os GC aumentam a degradação do colágeno por aumentarem a expressão das collagenases e inibirem a expressão do inibidor tecidual das metaloproteínases. Como o colágeno tipo I é a maior proteína estrutural da matriz óssea, uma diminuição na sua expressão e aumento da sua degradação são críticos para a ação inibitória dos GC na matriz óssea. Com o uso contínuo, a diminuição da formação óssea se estabelece como o efeito predominante⁶.

A terapia prolongada com GC promove um aumento na reabsorção óssea por efeitos diretos e indiretos sobre os osteoclastos. Eles potencializam a reabsorção óssea ao promover a osteoclastogênese, através da diminuição da osteoprotegerina e do aumento do ligante RANK (RANKL)⁷.

Os GC em doses farmacológicas levam a uma diminuição do transporte intestinal transcelular de cálcio por mecanismo independente da vitamina D. A inibição da reabsorção tubular renal e intestinal de cálcio contribuem para o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário. Na presença dos GC existem diversas alterações no paratormônio (PTH) como aumento dos níveis séricos, porém dentro da variação normal; aumento da expressão dos receptores do PTH nos osteoblastos com consequente aumento da responsividade dos mesmos ao PTH; inibição mediada por PTH da

fosfatase alcalina, síntese de colágeno, descarboxilação do citrato e aumento da sensibilidade tubular renal ao PTH. Existe muita discussão na literatura sobre a real importância destas alterações do PTH na patogênese na osteoporose induzida por GC^{8,9}.

O uso crônico de GC inibe a secreção hipofisária das gonadotrofinas, a secreção ovariana e testicular de estrógenos e testosterona e a secreção adrenal de androstenediona e dehidroepiandrosterona. Deficiência dos esteroides sexuais é uma causa estabelecida de osteoporose. Na OPIG é um fator associado que pode agravar a perda óssea, somado a tantos outros fatores. O estado gonadal deve sempre ser avaliado, mas o eugonadismo isolado não impede o aparecimento da OPIG^{10,11}.

Os GC diminuem a produção de prostaglandina E2 no osso, cujo efeito principal é estimular a síntese de proteínas colágenas e não colágenas. Este parece ser somente um mecanismo coadjuvante na osteoporose induzida por GC. Outro efeito dos corticosteroides sobre o osso envolve a síntese, liberação, ligação ao receptor ou a proteínas de ligação dos fatores de crescimento produzidos pelas células ósseas. Os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF) são importantes na manutenção da matriz óssea. Como estes fatores de crescimento e os corticoides têm efeitos opostos sobre a formação óssea, mudanças no eixo de IGF são importantes na OPIG tanto *in vivo* como *in vitro*^{12,13}.

As citocinas, principalmente as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), parecem não ter participação na ação dos GC sobre o osso já que, na presença destes esteroides, ocorre uma inibição da produção destas citocinas pelos linfócitos T e inibição parcial da atividade reabsortiva das mesmas. O fator de transformação do crescimento beta (TGFβ) estimula a síntese do colágeno, os índices de deposição de matriz e modifica a replicação celular pelos osteoblastos. Na presença dos GC, existe uma diminuição da ligação TGF-β ao seu receptor, pois a síntese aumentada de um proteogli-

cano induzida pelo GC desvia a ligação do TGF-β de seu receptor¹⁴.

AVALIAÇÃO INICIAL

Todos os adultos (com mais de 18 anos) que iniciam o tratamento com glicocorticoides (GC) em doses superiores a 2,5 mg/dia devem passar por uma avaliação inicial. Esta avaliação deve ser realizada o mais breve possível, num período de até 6 meses após o começo do tratamento¹⁵.

A avaliação deve levar em conta a dose, a duração e a regularidade do uso dos GC, levando em conta também fatores de risco clínico, tais como hipogonadismo, distúrbios da tireoide, hiperparatireoidismo, artrite reumatoide, absorção inadequada, doença hepática crônica e doença inflamatória intestinal. Ademais, é crucial analisar os hábitos de vida, incluindo o consumo de álcool e o histórico de tabagismo, bem como o histórico de fraturas prévias (traumáticas, de fragilidade e assintomáticas), baixo peso corporal, perda ponderal, histórico familiar de fratura de quadril e histórico de quedas. Após a anamnese, é necessário realizar um exame físico detalhado para identificar os fatores de risco mencionados^{15,16,17}.

Estão indicados exames complementares, como radiografias da coluna torácica e lombar em perfil, para avaliar a presença de fraturas vertebrais. Para pacientes acima de 40 anos, é recomendada a realização de densitometria óssea. Para aqueles com menos de 40 anos, a medição da DMO deve ser considerada se estiverem em uso de GC em doses de $\geq 2,5$ mg/dia e apresentarem um ou mais fatores de risco osteoporóticos. Nessa faixa etária, escores $Z \leq -2,0$ indicam baixa massa óssea para a idade^{15,16,17}.

Para pacientes acima de 40 anos, a ferramenta FRAX deve ser utilizada para determinar o risco absoluto de fraturas por osteoporose em 10 anos. Em pacientes que utilizam doses de prednisona superiores a 7,5 mg/dia,

o risco de fraturas calculado pelo FRAX deve ser ajustado, elevando em 15% para fraturas maiores (multiplicando o valor final por 1,15) e em 20% para fraturas de fêmur (multiplicando o valor final por 1,20)^{15,16,17}.

TRATAMENTO

O tratamento da OPIG baseia-se em medidas farmacológicas e não farmacológicas. A Tabela 1 descreve as principais diretrizes e as semelhanças e diferenças entre elas.

Tabela 1: Comparação entre as diretrizes americana, brasileira e latino-americana para avaliação e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides

	ACR 2022	SBR 2020	IOF – LATAM 2022
Indicação de avaliação	PDN $\geq 2,5$ mg/dia por >3 meses	PDN ≥ 5 mg/dia por >3 meses	PDN $\geq 2,5$ mg/dia por >3 meses
Quando realizar Densitometria óssea	Adultos <40 anos com fatores de risco e em todos os adultos >40 anos	Em todos os adultos	Em todos os adultos
Adultos > 40 anos			
Indicação terapia farmacológica	Pacientes estratificados como moderado, alto ou muito alto risco.	PDN ≥ 5 mg/dia por >3 meses que excedem o limite de intervenção com base na ferramenta FRAX	PDN $>7,5$ mg/dia que excedem o limite de intervenção com base na ferramenta FRAX
Adultos < 40 anos			
Indicação terapia farmacológica	Pacientes estratificados como moderado, alto ou muito alto risco.	Pacientes com risco aumentado de fratura com escore Z $<-3,0$, ou perda óssea rápida ($>10\%$ na coluna ou quadril em um ano) e tratamento contínuo com GC por mais de 6 meses	Não avaliado
Crianças			
Indicação terapia farmacológica	Fratura osteoporótica e em uso crônico de GC $\geq 0,1$ mg/kg/dia	Na presença de falha terapêutica com as doses máximas de cálcio e vitamina D, intolerância ao cálcio e vitamina D ou fratura	Não avaliado

PDN: prednisona; *: Ou doses equivalentes de outros glicocorticoides; IOF: International Osteoporosis Foundation; LATAM: Um painel de especialistas latino-americanos; ACR: Colégio americano de Reumatologia; SBR: sociedade Brasileira de Reumatologia

Medidas gerais

De acordo com as orientações do ACR, sugere-se que pacientes que utilizam prednisona por um período superior a 3 meses, em doses de 2,5 mg/dia ou mais, sejam suplementados com cálcio e vitamina D. Por outro lado, a SBR sugere essa suplementação apenas para pacientes que utilizam prednisona em doses de 5 mg por dia ou mais, com um tratamento previsto de igual ou mais de 3 meses. As diretrizes sugerem ingestão de vitamina D suficiente para manter um nível sérico entre 30 a 50 ng/mL, o que geralmente equivale a 600 a 800 UI/dia por meio de dieta e/ou suplementos. Já a ingestão dietética e suplementada de cálcio elementar

deve ser de 1.000 a 1.200 mg por dia. Os GC causam um desequilíbrio de cálcio, uma vez que diminuem a absorção intestinal e elevam a eliminação desse mineral através da urina. Portanto, o fornecimento de cálcio pode ser vantajoso para reduzir a perda óssea em pacientes que estão sob tratamento com GC¹⁵⁻¹⁸.

Para esses pacientes também são indicadas modificações no estilo de vida, que incluem cessação do tabagismo, consumo de álcool ≤ 2 doses por dia, alimentação balanceada e realização regular de exercícios resistidos. É aconselhável analisar o risco de quedas

nesses pacientes, pois esse risco pode estar alto devido à miopatia induzida por esteroides. A implementação de programas de exercícios em grupo e domiciliares, aliada a medidas de segurança doméstica, se mostrou eficiente na diminuição da incidência de quedas em pessoas idosas^{15,16,17,19}.

As doses e a duração do tratamento com GC devem ser reduzidas ao mínimo necessário para controlar a condição subjacente, pois até mesmo doses baixas podem ter efeitos prejudiciais sobre a saúde óssea a longo prazo. Portanto, sempre que viável, deve-se considerar o uso de terapias alternativas que reduzam a dependência de GC como imunossuppressores ou outros medicamentos poupadores de esteroides, para minimizar o impacto no esqueleto^{20,21}.

Tratamento farmacológico

Além da modificação do estilo de vida e da suplementação de cálcio e vitamina D, as diretrizes do ACR recomendam a farmacoterapia para osteoporose para adultos com idade ≥ 40 anos com risco moderado, alto ou muito alto de fratura grave e nos adultos ≤ 40 anos com risco moderado e muito alto risco. A estratificação de risco de acordo com o ACR pode ser verificada na Tabela 2. Para a diretriz americana em pacientes idade ≥ 40 anos com risco muito alto de fratura recomenda-se terapia anabólica com hormônio da paratireoide (PTH)/proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP) em vez de um agente antirreabsortivo. Nos ≥ 40 anos com risco alto, além dos anabólicos, o denosumabe (DMABe) é recomendado. Já nos pacientes idade ≥ 40 anos com risco moderado de fratura e aqueles com idade < 40 anos com risco moderado ou muito alto de fratura, as diretrizes do ACR sugerem tratamento com um bisfosfonato (oral ou intravenoso [IV]), PTH/PTHrP ou DMABe. Recomenda-se o tratamento com bisfosfonatos (BF) para crianças e adolescentes de 4 a 17 anos que estão em tratamento crônico com GC em doses iguais ou superiores a

0,1 mg/kg/dia por um período superior a três meses e apresentaram fratura osteoporótica¹⁵.

Para a Diretriz Brasileira, pacientes que iniciam tratamento com GC em doses ≥ 5 mg/dia com duração estimada de tratamento ≥ 3 meses devem receber medicação específica para tratamento preventivo, seguindo a estratificação pelo FRAX Brasil com a estratégia NOGG. Se OPIG em homens, a diretriz SBR recomenda para prevenção considerar um T-score ≤ -1 DP e, para tratamento, um T-score $\leq -2,0$. O tratamento em crianças deve ser realizado com cálcio e vitamina D. Na presença de falha terapêutica com as doses máximas de cálcio e vitamina D, intolerância ao cálcio e vitamina D, contraindicação para tratamento com os medicamentos acima descritos ou fratura, devem ser utilizados bisfosfonatos (BF)¹⁷.

As recomendações latino americanas da IOF (International Osteoporosis Foundation) o tratamento farmacológico deve incluir agentes que atuam no osso nos seguintes casos: pacientes com fraturas prévias, pacientes com risco moderado ou alto de fratura segundo a ferramenta FRAX®, pacientes com baixa densidade mineral óssea na coluna lombar e/ou fêmur proximal (em pacientes com mais de 40 anos de idade, escore T $< -2,5$ ou, em pacientes com menos de 40 anos, escore Z $< -3,0$, perda óssea rápida $> 10\%$ em 1 ano ou GC contínuo $> 7,5$ mg/dia por ≥ 6 meses). Em pacientes com fratura prévia e DMO muito baixa (escore T $< -3,0$) é preferível o uso de teriparatida, ácido zoledrônico (ZOL) e denosumabe (DMABe). Em mulheres na pré-menopausa tratadas com GC, a necessidade de tratamento deve ser decidida considerando não apenas a DMO, mas também a ocorrência de fraturas anteriores, dose de GC, tempo estimado de terapia com GC e potencial reprodutivo¹⁶.

Tabela 2: Categorias de risco de fraturas em pacientes usuários crônicos de glicocorticoides de acordo com a diretriz do ACR 2022.

	Adultos < 40 anos	Adultos > 40 anos
Baixo Risco	Nenhum fator de risco além do uso do GC	Uso de GC < 7,5 mg/dia E FRAX ajustado com risco em 10 anos <10% de fraturas maiores ou <1% de fratura de fêmur E T-score >-1,0
Moderado Risco	Uso de GC >7,5 mg/dia por mais de 6 meses E Z-score <-3,0 em coluna ou fêmur Uso de GC > 7,5 mg/dia por mais de 6 meses E perda óssea significativa	FRAX* ajustado GC com risco 10-19% para fraturas maiores em 10 anos FRAX ajustado com risco >1% e <3% de fratura de fêmur em 10 anos T-score do quadril ou da coluna entre -1,0 e -2,4
Alto Risco		T – Score <-2,5, mas >-3,5 FRAX ajustado GC com risco entre 20%-29% de fraturas maiores em 10 anos FRAX ajustado GC com risco entre 3,0%-4,5% de fratura de fêmur em 10 anos
Muito Alto Risco	Fratura(s) por fragilidade prévia(s) Dose de glicocorticoide de prednisona ≥30 mg/dia (ou equivalente) ou dose cumulativa ≥5 g/ano (ou equivalente)	Fratura(s) por fragilidade prévia(s) Dose de glicocorticoide de prednisona ≥30 mg/dia (ou equivalente) por >30 dias ou dose cumulativa ≥5 g/ano (ou equivalente) T-score do quadril ou da coluna ≤-3,5 FRAX ajustado GC com risco >30% de fraturas maiores em 10 anos FRAX ajustado GC com risco > 4,5% de fratura de fêmur em 10 anos

Em termos de tratamento farmacológico para a OPIG, os BF orais são geralmente a primeira opção na maioria dos casos, graças ao seu benefício na diminuição do risco de fraturas, segurança e custo reduzido. Esses agentes atuam predominantemente inibindo a reabsorção óssea, interferindo na função dos osteoclastos, o que é fundamental para prevenir a perda óssea associada ao uso de glicocorticoides. Além de sua ação antirreabsortiva, os bisfosfonatos também demonstraram capacidade de prevenir a apoptose de osteoblastos e osteócitos, contribuindo para a preservação da massa e da integridade óssea^{22,23}.

O alendronato (ALD) demonstrou ser efetivo em pacientes que estão sob tratamento com GC. Em um estudo, o ALD reduziu significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais em comparação com o

placebo. Além disso, uma meta-análise mostrou que este fármaco é eficaz na redução de fraturas vertebrais e não vertebrais, incluindo fraturas de quadril^{24,25}.

O risedronato (RIS) demonstrou aumentar a densidade mineral óssea (DMO) e reduzir a incidência de fraturas vertebrais em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoides. Estudos indicam que o RIS pode diminuir o risco de fraturas vertebrais em até 70% em comparação ao placebo. Além disso, a terapia com RIS também foi associada a uma redução significativa no risco de fraturas de quadril²⁶⁻²⁸. Um estudo observacional sugere que este BF pode ter um efeito mais rápido na redução de fraturas em comparação com o ALD, mas isso foi em um contexto de osteoporose pós-menopausa, não especificamente induzida por GC²⁹.

Estudos demonstram que o ibandronato (IBN), administrado mensalmente, é eficaz em aumentar a densidade mineral óssea (DMO) em pacientes que recebem tratamento prolongado com glicocorticoides. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo demonstrou que a administração mensal de IBN oral resultou em um aumento significativo da DMO na coluna lombar e no quadril de mulheres pós-menopáusicas com doenças reumáticas inflamatórias em tratamento com glicocorticoides. Além disso, outro estudo realizado com mulheres coreanas portadoras de artrite reumatoide e osteopenia, que estavam sob uso prolongado de GC, também obteve resultados favoráveis, evidenciando um aumento significativo na DMO da coluna lombar e do quadril após 48 semanas de tratamento com IBN^{30,31}. O ACR na sua última diretriz de 2022 recomenda o IBN como opção terapêutica quando o uso de BF oral é indicado. Tanto a diretriz brasileira e latino-americana da IOF não cita o IBN em suas recomendações¹⁵⁻¹⁷.

O ZOL demonstrou ser eficiente na prevenção e no tratamento da osteoporose causada por glicocorticoides. Nos pacientes que apresentam intolerância ao BF oral, ele pode ser uma alternativa. O pamidronato, tanto oral quanto intravenoso, mostrou-se eficaz na prevenção da perda óssea causada por glicocorticoides. No entanto, sua utilização foi reduzida com a introdução do ZOL^{32, 33, 34}.

A teriparatida (TTD-PTH) não é frequentemente utilizada como primeira opção no tratamento da OPIG devido ao seu alto custo e a necessidade de administração subcutânea diária. Contudo, é recomendada para pacientes com elevado risco de fraturas, intolerância ou contraindicações aos BF ou que não obtiveram sucesso em outros tratamentos. A terapia com TTD-PTH tem duração de dois anos, e o uso subsequente de BF ou DMABE contribui para a manutenção dos progressos na densidade óssea. A TTD-PTH demonstrou

superioridade em relação ao ALD no que diz respeito ao aumento da densidade mineral óssea (DMO) e à redução do risco de fraturas vertebrais. Estudos indicam que ela promove um aumento significativo da DMO na coluna lombar e no quadril, quando comparada ao ALD^{35,36}.

A efetividade do DMABE foi superior à dos BF, como ALD e RIS, no tratamento da OPIG. Pesquisas sugerem que o DMABE causa um significativo aumento na DMO da coluna lombar e do quadril, em comparação com o ALD e o RIS. Adicionalmente, o DMABE demonstrou uma diminuição mais significativa no risco de fraturas vertebrais em relação ao ALD. No entanto, o DMABE é relativamente pouco prescrito para a prevenção ou tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides, devido ao alto risco de fraturas vertebrais após a interrupção do tratamento, especialmente em mulheres pós-menopáusicas. Por isso, é necessária uma 'estratégia de transição' cuidadosa após a sua suspensão com a recomendação de iniciar um BF para prevenir a rápida perda óssea e fraturas^{37,38,39}.

Existem escassas informações sobre a utilização de romosozumabe (ROMO), um agente anabólico que funciona como um anticorpo contra a esclerostina, na prevenção ou no tratamento da OPIG. O raloxifeno (RAL), um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), tem potencial para ser usado a curto prazo em pacientes selecionados que apresentam contraindicações para outras drogas. Contudo, o ACR adverte de forma condicional contra a utilização de ROMO ou RAL no tratamento da OPIG, a não ser em situações de intolerância a outras terapias. Isso se deve ao risco de ocorrência de eventos adversos sérios, tais como trombose, acidente vascular cerebral fatal, complicações cardíacas severas e óbito¹⁵.

OPIG em situações especiais

Em pacientes transplantados de órgão sólido, com taxa de filtração glomerular ≥ 30 mL/min e na ausência de

outras alterações no metabolismo ósseo, segue-se a recomendação relativa à faixa etária do paciente. Em caso de transplante renal ou taxa de filtração glomerular <30 mL/min, é aconselhável avaliação cuidadosa de riscos e benefícios da terapia farmacológica e, se possível, realizar o estudo da histomorfometria óssea¹⁵⁻¹⁷.

Para crianças de 4-17 anos em uso de GC é recomendada a suplementação de cálcio 1.000 mg/dia e vitamina D 600 UI/dia. Naqueles em uso de prednisona ≥0,1 mg/kg por ≥3 meses e fratura prévia por fragilidade, indica-se tratamento com BF oral (BF endovenoso como opção em caso de intolerância ao oral)¹⁵⁻¹⁷.

Mulheres em idade fértil que apresentam indicação para terapia específica e não planejam a gestação durante o tratamento da osteoporose devem preferencialmente utilizar bisfosfonato oral, sendo a teriparatida opção em caso de contraindicação ao BF oral. Não há dados quanto à segurança nos fetos com o uso de BF endovenoso e DMABe¹⁵⁻¹⁷.

Gestantes devem utilizar apenas reposição de cálcio e vitamina D, além de medidas gerais e modificações no estilo de vida, devido à ausência de dados de segurança no uso de antirreabsortivos e anabólicos na gestação¹⁵⁻¹⁷.

REAValiação e SEGUIMENTO DO TRATAMENTO

Para adultos em uso crônico de GC em doses entre 2,5 mg/dia e 7,5 mg/dia, com baixo ou moderado risco de fratura e que não iniciaram tratamento para osteoporose (exceto cálcio e vitamina D), recomenda-se uma avaliação anual de risco. Esta avaliação deve incluir histórico clínico, novos sintomas, cálculo do risco pelo FRAX, densidade mineral óssea (DMO), avaliação de fraturas vertebrais (VFA) e/ou radiografias da coluna. Pacientes com risco moderado, alto ou muito alto de fratura, que continuam o tratamento para os-

teoporose por mais de um ano, também devem passar por reavaliações anuais¹⁵⁻¹⁷.

No caso de adultos que sofreram fratura osteoporótica após 12 meses de terapia com osteoporose ou que apresentaram perda significativa de DMO após 1 a 2 anos de tratamento, recomenda-se a mudança para outra classe de medicamentos para osteoporose. Se a primeira terapia foi com BF orais e houver suspeita de má adesão ou absorção, é aconselhável considerar o uso de BF intravenosos, DMABe, ROMO ou teriparatida/abaloparatida (PTH/PTHrP). No entanto, mudar de DMABe para PTH/PTHrP pode causar perda óssea temporária e, portanto, essa transição não é recomendada. Em contrapartida, o uso sequencial de PTH/PTHrP seguido por DMABe pode resultar em aumentos contínuos na DMO¹⁵⁻¹⁷.

Para adultos que descontinuaram os GC e não apresentam novas fraturas ou possuem um T-score de DMO ≥-2,5, recomenda-se a interrupção da terapia atual para osteoporose, mantendo apenas o uso de cálcio e vitamina D. A descontinuação de BFe RAL pode ocorrer sem necessidade de terapia sequencial. No entanto, após a descontinuação de DMABe, PTH/PTHrP e ROMO, é essencial iniciar uma terapia antirreabsortiva para prevenir perda óssea, embora ainda não haja clareza sobre a melhor formulação e duração dessa terapia¹⁵⁻¹⁷.

Para aqueles que interromperam o uso de GC mas permanecem em risco moderado, alto ou muito alto, recomenda-se a continuação ou mudança da terapia para osteoporose. Se a mudança for para DMABe, a terapia sequencial com uma medicação antirreabsortiva deve ser implementada. Para pacientes que completaram o tratamento com PTH/PTHrP e interromperam o uso de GC, recomenda-se iniciar um tratamento antirreabsortivo para evitar a perda gradual dos ganhos ósseos, que pode ocorrer ao longo de 12 a 18 meses após a descontinuação do PTH/PTHrP. O tratamento com BF ou DMABe é recomendado para prevenir essa perda¹⁵⁻¹⁷.

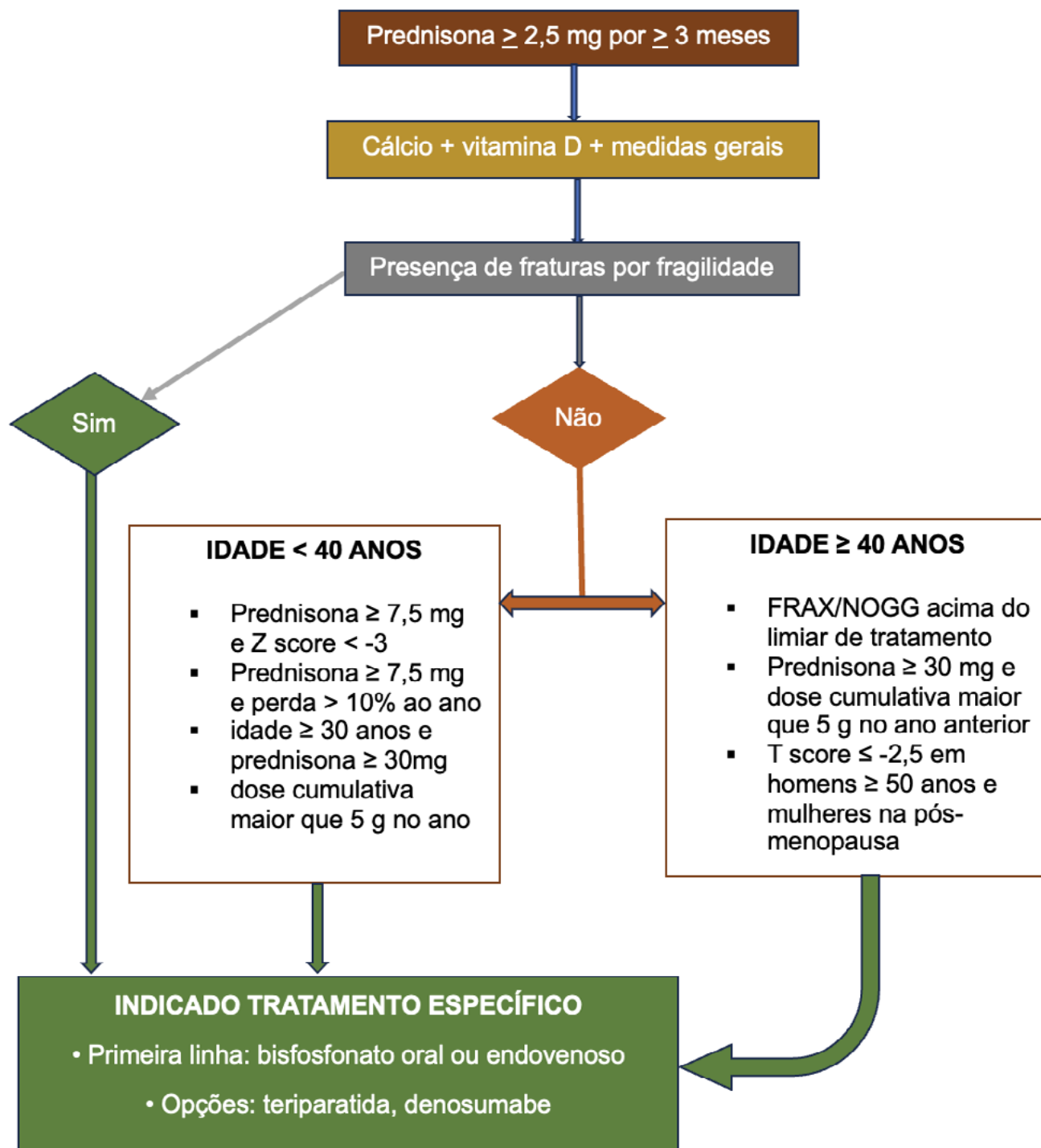
CONCLUSÕES

Osteoporose induzida por glicocorticoides é a principal causa secundária de osteoporose, acometendo pacientes de diversas especialidades médicas e faixas etárias. O gerenciamento dos diversos fatores envolvidos no aparecimento da OPIG e da própria doença que motivou o uso do GC deve ser individualizado considerando-se a estratificação de risco de fraturas. A decisão quanto às medicações e tempo de tratamento devem ser compartilhadas entre o paciente e o médico assistente. Abaixo, de forma esquemática (Figura 1) relembramos como deve ser gerenciada a OPIG na prática clínica e sugerimos um algoritmo (Figura 2) para o tratamento.

Figura 1. Gerenciando a osteoporose induzida por glicocorticoides.



Figura 2. Sugestão de algoritmo para tratamento da OPIG.



REFERÊNCIAS

1. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383 – 9.
2. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 :e647.
3. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med.* 1983 Aug 4;309(5):265-8. doi: 10.1056/NEJM198308043090502. PMID: 6866051.
4. Lems WF, Jahangier ZN, Jacobs JW, Bijlsma JW. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol.* 1995 May-Jun;13(3):293-7. PMID: 7554554.
5. Komori T. Glucocorticoid Signaling and Bone Biology. *Horm Metab Res.* 2016 Nov;48(11):755-763. doi: 10.1055/s-0042-110571. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27871116.
6. Shalhoub V, Conlon D, Tassinari M, Quinn C, Partridge N, Stein GS, Lian JB. Glucocorticoids promote development of the osteoblast phenotype by selectively modulating expression of cell growth and differentiation associated genes. *J Cell Biochem.* 1992 Dec;50(4):425-40. doi: 10.1002/jcb.240500411. PMID: 1469073.
7. Kaneko K, Kusunoki N, Hasunuma T, Kawai S. Changes of serum soluble receptor activator for nuclear factor- β B ligand after glucocorticoid therapy reflect regulation of its expression by osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10): E1909-17. doi: 10.1210/jc.2012-1971. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791764; PMCID: PMC3462941.
8. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2001 Dec;29(6):498-505. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00610-x. PMID: 11728918.
9. Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine.* 2003 Mar;70(2):109-18. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00016-2. PMID: 12713854.
10. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med.* 1986 May;104(5):648-51. doi: 10.7326/0003-4819-104-5-648. PMID: 3083749.
11. Crilly R, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med.* 1978 Oct;71(10):733-6. doi: 10.1177/014107687807101006. PMID: 712726; PMCID: PMC1436218.
12. Hughes-Fulford M, Appel R, Kumegawa M, Schmidt J. Effect of dexamethasone on proliferating osteoblasts: inhibition of prostaglandin E2 synthesis, DNA synthesis, and alterations in actin cytoskeleton. *Exp Cell Res.* 1992 Nov;203(1):150-6. doi: 10.1016/0014-4827(92)90050-i. PMID: 1426038.
13. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Aug;16(8):437-447. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32286516.
14. Wang T, Yu X, He C. Pro-inflammatory Cytokines: Cellular and Molecular Drug Targets for Glucocorticoid-induced-osteoporosis via Osteocyte. *Curr Drug Targets.* 2019;20(1):1-15. doi: 10.2174/1389450119666180405094046. PMID: 29618305.
15. Humphrey, M.B., Russell, L., Danila, M.I., Fink, H.A., Guyatt, G., Cannon, M., Caplan, L., Gore, S., Grossman, J., Hansen, K.E., Lane, N.E., Ma, N.S., Magrey, M., McAlindon, T., Robinson, A.B., Saha, S., Womack, C., Abdulhadi, B., Charles, J.F., Cheah, J.T.L., Chou, S., Goyal, I., Haseltine, K., Jackson, L., Mirza, R., Moledina, I., Punni, E., Rinden, T., Turgunbaev, M., Wysham, K., Turner, A.S. and Uhl, S. (2023), 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*, 75: 2088-2102. <https://doi.org/10.1002/art.42646>
16. Messina, O.D., Vidal, M., Torres, J.A. *et al.* Evidence based Latin American Guidelines of clinical practice on prevention, diagnosis, management and treatment

- of glucocorticoid induced osteoporosis. A 2022 update. *Aging Clin Exp Res* **34**, 2591–2602 (2022)
17. Pereira, R.M.R., Perez, M.O., Paula, A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020). *Arch Osteoporos* **16**, 49 (2021).
 18. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007 Oct;**18**(10):1319-28. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17566815.
 19. Raterman, H.G., Bultink, I.E.M. & Lems, W.F. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs* **79**, 1065–1087 (2019)
 20. Adami G, Fassio A, Rossini M, Benini C, Pistillo F, Viapiana O, Bertelle D, Gatti D. Bone Loss in Inflammatory Rheumatic Musculoskeletal Disease Patients Treated With Low-Dose Glucocorticoids and Prevention by Anti-Osteoporosis Medications. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;**75**(10):1762-1769. doi: 10.1002/art.42529. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37094379.
 21. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Prev Med.* 2003 Feb;**36**(2):243-9. doi: 10.1016/s0091-7435(02)00019-1. PMID: 12591000.
 22. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone.* 2011 Jul;**49**(1):50-5. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.008. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20727997; PMCID: PMC2994972.
 23. Plotkin LI, Bivi N, Bellido T. A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice. *Bone.* 2011 Jul;**49**(1):122-7. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.011. Epub 2010 Aug 22. PMID: 20736091; PMCID: PMC3010455.
 24. Qiu M, Ding L, Zhang M, Lin J, Huang H, Li K. Meta-regression analysis of the efficacy of alendronate for prevention of glucocorticoid-induced fractures. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct **16**;99(42):e22690. doi: 10.1097/MD.00000000000022690. PMID: 33080717; PMCID: PMC7571885.
 25. Amiche MA, Lévesque LE, Gomes T, Adachi JD, Cadarette SM. Effectiveness of Oral Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk Among Oral Glucocorticoid Users: Three Matched Cohort Analyses. *J Bone Miner Res.* 2018 Mar;**33**(3):419-429. doi: 10.1002/jbmr.3318. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29068496.
 26. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;**15**(6):1006-13. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1006. PMID: 10841169.
 27. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, Cadarette SM. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Jun;**27**(6):1989-98. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26782683.
 28. Amiche MA, Lévesque LE, Gomes T, Adachi JD, Cadarette SM. Effectiveness of Oral Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk Among Oral Glucocorticoid Users: Three Matched Cohort Analyses. *J Bone Miner Res.* 2018 Mar;**33**(3):419-429. doi: 10.1002/jbmr.3318. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29068496.
 29. Lindsay R, Watts NB, Lange JL, Delmas PD, Silverman SL. Effectiveness of risedronate and alendronate on nonvertebral fractures: an observational study through 2 years of therapy. *Osteoporos Int.* 2013 Aug;**24**(8):2345-52. doi: 10.1007/s00198-013-2332-7. Epub 2013 Apr 24. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2013 Aug;**24**(8):2375-6. PMID: 23612793.
 30. Hakala M, Kröger H, Valleala H, Hienonen-Kempas T, Lehtonen-Veromaa M, Heikkinen J, Tuomiranta T, Hannonen P, Paimela L; ONCE trial group. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in

- postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2012 Aug;41(4):260-6. doi: 10.3109/03009742.2012.664647. PMID: 22803768.
31. Shin K, Park SH, Park W, Baek HJ, Lee YJ, Kang SW, Choe JY, Yoo WH, Park YB, Song JS, Lee SG, Yoo B, Yoo DH, Song YW. Monthly Oral Ibandronate Reduces Bone Loss in Korean Women with Rheumatoid Arthritis and Osteopenia Receiving Long-term Glucocorticoids: A 48-week Double-blinded Randomized Placebo-controlled Investigator-initiated Trial. *Clin Ther*. 2017 Feb;39(2):268-278. e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.008. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28161119.
 32. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1253-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6. PMID: 19362675.
 33. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res*. 2001 Jan;16(1):104-12. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.1.104. PMID: 11149473.
 34. Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Devogelaer JP, Houssiau FA. Oral pamidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced lumbar spine bone loss in premenopausal connective tissue disease (mainly lupus) patients. *Lupus*. 2005;14(7):517-20. doi: 10.1191/0961203305lu2149oa. PMID: 16130506.
 35. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, Krohn K, See K, Warner MR. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int*. 2009 Dec;20(12):2095-104. doi: 10.1007/s00198-009-0917-y. Epub 2009 Apr 7. PMID: 19350340.
 36. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408. PMID: 18003959.
 37. Mok CC, Ho LY, Leung SMT, Cheung HN, Chen SPL, Ma KM. Denosumab versus alendronate in long-term glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial. *Bone*. 2021 May; 146:115902. doi: 10.1016/j.bone.2021.115902. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33631355.
 38. Jiang L, Dong J, Wei J, Liu L. Comparison of denosumab and oral bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Nov 29;23(1):1027. doi: 10.1186/s12891-022-05997-0. PMID: 36447169; PMCID: PMC9706902.
 39. Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann D, Gahl B, Häuselmann H, Studer U, Ziswiler HR, Reichenbach S, Lehmann T. Comparison of anti-fracture effectiveness of zoledronate, ibandronate and alendronate versus denosumab in a registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2023 Nov;34(11):1961-1973. doi: 10.1007/s00198-023-06863-y. Epub 2023 Jul 26. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2023 Nov;34(11):1975. doi: 10.1007/s00198-023-06887-4. PMID: 37493978; PMCID: PMC10579111.