

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE PÓS-MENOPAUSA

Trabalho submetido por
Ana Luisa De Castro Lima
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

julho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE PÓS-MENOPAUSA

Trabalho submetido por
Ana Luisa De Castro Lima
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Perpétua Gomes

julho de 2025

Agradecimentos

Queria começar agradecendo à minha orientadora de tese, a Professora Perpétua, pois ela teve muita paciência e fez um grande esforço para poder entender o meu português brasileiro. Agradeço pelo seu esforço para que este trabalho fosse o melhor possível e pelas suas explicações que sempre foram claras e diretas.

Quero agradecer as pessoas que mesmo longe me deram o suporte e o incentivo para terminar o trabalho o mais rapidamente possível. Essas pessoas são os meus pais e o meu irmão, quero agradecer pelo amor, pelo incentivo, pelo suporte e as várias ligações que melhoraram o meu humor tantas vezes neste percurso, além das fotos dos nossos cães, que eles enviavam para me incentivar a terminar este trabalho mais rápido.

Também quero agradecer ao meu namorado, pelo amor e compreensão que ele demonstrou nesta etapa mesmo estando distante. Por ter aceitado as minhas várias propostas de “work dates”, que me incentivavam a avançar este trabalho a um ritmo constante. Por ele sempre encontrar as palavras certas para que eu continue avançando e por ter continuado ao meu lado mesmo nos momentos mais desencorajantes.

Quero agradecer à minha roommate, que graças a Deus, é uma pessoa incrível e me ajudou a corrigir o meu português brasileiro neste trabalho. Sem falar que ela também esteve presente em vários momentos difíceis, e a sua presença foi um conforto nesta terra distante de casa.

Outras pessoas que me ajudaram muito foram as minhas amigas, estas que sofreram noites estudando comigo para conseguirmos chegar a este momento, mas que, no entanto, foram uma grande alegria no dia a dia; também agradeço a elas.

Resumo

A osteoporose pós-menopáusia representa um desafio significativo para a saúde pública, caracterizando-se pela perda acelerada de massa óssea e pelo aumento do risco de fraturas. A presente revisão analisa o papel dos anticorpos monoclonais no tratamento desta doença, com especial enfoque no denosumabe e no romosozumabe, avaliando os respectivos mecanismos de ação, eficácia clínica e perfis de segurança.

O denosumabe, um inibidor do RANKL, tem-se revelado muito eficaz na redução de fraturas vertebrais (68%) e não vertebrais (40%), com uma administração semestral. O seu mecanismo antirreabsortivo proporciona aumentos sustentados na densidade mineral óssea, embora exija estratégias de transição terapêutica após a sua interrupção.

O romosozumabe, um anticorpo anti-esclerostina, destaca-se pela sua ação dupla, que consiste na estimulação da formação óssea e na inibição da reabsorção, sendo mais eficaz do que a teriparatida. No entanto, a sua utilização está limitada a 12 meses devido a potenciais riscos cardiovasculares.

Em comparação, os bifosfonatos continuam a ser a primeira opção em muitos casos, mas os anticorpos monoclonais oferecem alternativas superiores para doentes de alto risco ou com intolerância às terapias convencionais. A escolha do tratamento deve ter em conta fatores individuais, incluindo o risco de fratura, comorbilidades e as preferências do paciente.

Esta análise reforça a importância da medicina personalizada no tratamento da osteoporose, realçando o potencial transformador das terapias biológicas. Estudos futuros deverão explorar estratégias de otimização terapêutica e de ampliação do acesso a estas inovações.

Palavras-chave: osteoporose pós-menopáusia, denosumabe, romosozumabe, anticorpos monoclonais, tratamento.

Abstract

Postmenopausal osteoporosis represents a significant public health challenge, characterized by accelerated bone mass loss and increased risk of fractures. This review analyzes the role of monoclonal antibodies in the treatment of this disease, with a special focus on denosumab and romosozumab, evaluating their respective mechanisms of action, clinical efficacy and safety profiles.

Denosumab, a RANKL inhibitor, has proven to be very effective in reducing vertebral (68%) and non-vertebral (40%) fractures, with biannual administration. Its antiresorptive mechanism provides sustained increases in bone mineral density, although it requires therapeutic transition strategies after its discontinuation.

Romosozumab, an anti-sclerostin antibody, stands out for its dual action, which consists of stimulating bone formation and inhibiting resorption, being more effective than teriparatide. However, its use is limited to 12 months due to potential cardiovascular risks. In comparison, bisphosphonates remain the first choice in many cases, but monoclonal antibodies offer superior alternatives for high-risk patients or those intolerant to conventional therapies. Treatment choice should take into account individual factors, including fracture risk, comorbidities, and patient preferences.

This analysis reinforces the importance of personalized medicine in the treatment of osteoporosis, highlighting the transformative potential of biologic therapies. Future studies should explore strategies for therapeutic optimization and expanding access to these innovations.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, denosumab, romosozumab, monoclonal antibodies, treatment.

Índice

1	Introdução.....	15
1.1	Definição de osteoporose e respetivo impacto na saúde	15
1.1.1	Fatores de risco associados à osteoporose	16
1.2	Diagnóstico	17
1.3	Prevalência da osteoporose em mulheres pós-menopausa	18
1.4	Breve visão geral das abordagens terapêuticas disponíveis.....	19
1.4.1	Tratamentos convencionais	19
1.4.2	Terapêuticas inovadoras.....	20
1.4.3	Considerações terapêuticas	20
1.5	Objetivo desta monografia.....	21
2	Fisiopatologia da osteoporose pós-menopausa	23
2.1	Mecanismos de perda óssea após a menopausa	23
2.2	Fatores de risco específicos para mulheres pós-menopausa	27
2.2.1	Estratégias preventivas.....	28
3	Tratamentos convencionais para osteoporose	30
3.1	Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERM).....	30
3.1.1	Mecanismo de ação.....	30
3.1.2	Fármacos representantes deste grupo	30
3.1.3	Considerações clínicas	31
3.2	Calcitonina	31
3.2.1	Mecanismo de ação.....	31
3.2.2	Fármacos representantes	32
3.2.3	Considerações clínicas	32
3.3	Bifosfonatos	33
3.3.1	Mecanismo de ação.....	33
3.3.2	Fármacos representantes	34
3.3.3	Considerações clínicas	34
3.3.4	Perspectivas futuras	35
3.4	Recomendações clínicas	37
4	Denosumabe: principal anticorpo monoclonal para osteoporose.....	38
4.1	Anticorpos monoclonais: fundamentos moleculares e classificação.....	38
4.2	Mecanismo de ação	39
4.3	Dosagem e administração	41
4.4	Eficácia na redução do risco de fraturas	42

4.5	Perfil de segurança e efeitos adversos	43
4.6	Comparação com outras terapias.....	47
4.6.1	Eficácia comparativa na densidade mineral óssea.....	47
4.6.2	Perfil de segurança.....	49
4.6.3	Adesão e preferência do paciente	49
5	Mecanismos de ação diferenciais	51
5.1	Reversibilidade do efeito	51
5.2	Impacto na microarquitetura óssea.....	51
6	Considerações para seleção terapêutica	53
7	Romosozumabe: o anticorpo monoclonal, mais recente, para a osteoporose	56
7.1	Mecanismo de ação e farmacologia	56
7.2	Farmacocinética.....	56
7.3	Eficácia clínica: evidências dos ensaios de Fase III.....	57
7.4	Comparação com outras terapias.....	58
7.5	Segurança e efeitos adversos.....	59
7.6	Populações especiais.....	60
8	Conclusão	62
9	Referências Bibliográficas:	65

Índice de figuras

Figura 1. Tecnologias utilizadas para anticorpos de design em ensaios clínicos em 2008.
Retirado de Mohapatra, S., & Juan, H. S. (2008). Designer monoclonal antibodies as drugs: the state of the art. *Expert Review of Clinical Immunology*, 4(3), 305–307..... 39

Índice de tabelas

Tabela 1: Análise comparativa dos tratamentos convencionas para osteoporose..... 36

Tabela 2: Comparação de eficácia na DMO entre denosumabe e bifosfonatos **Error!**

Bookmark not defined.

Tabela 3: Resumo dos planos custo-eficácia dependendo da situação clínica 55

Lista de abreviaturas:

AGEs - *Advanced glycation end-products* (produtos finais de glicação avançada);

ATP - Trifosfato de adenosina;

BMTA - Tecido adiposo da medula óssea;

CHO - *Chinese Hamster Ovary*;

C_{máx} - Concentração plasmática máxima;

DMO - Densidade mineral óssea;

DNA - Ácido desoxirribonucleico;

DXA - Densitometria óssea;

EMA - *European Medicines Agency*;

Fab - *Fragment antigen-binding* (fragmento de ligação ao antígeno);

Fc - Fragmento cristalizável;

FcRn - Fc recetor neonatal;

FDA - *Food and Drug Administration*;

FPPS – Enzima farnesil pirofosfato sintase;

HAMA - *Human Anti-Mouse Antibodies*;

I² - Heterogeneidade;

IC95% – Intervalo de confiança a 95%;

IGF-1 - *Insulin-like Growth Factor 1*;

IL-6 - Interleucina 6;

IMC - Índice de massa corporal;

IgG2 - Imunoglobulina G2;

mAbs - *monoclonal antibodies*;

NNT – Número necessário para tratar (*Number Needed to Treat*)

ONM - Osteonecrose da mandíbula;

OPAQ-SV - *Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version*;

OPG - Osteoprotegerina;

P - Valor-p;

PINP - Propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1;

PTH - Hormona paratiróideia;

QT – Intervalo QT no eletrocardiograma (tempo entre o início da onda Q e o fim da onda T);

QVRS - Qualidade de vida relacionada com a saúde;

RANKL - Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B;

RE - Recetores de estrogénio;

RR – Risco relativo (*Relative risk*);

SERMs - Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio;

TRACP-5b - *Tartrate-resistant acid phosphatase 5b*

TBS - *Trabecular bone score*;

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa;

UI - Unidades internacionais;

1 Introdução

1.1 Definição de osteoporose e respetivo impacto na saúde

A osteoporose é considerada uma doença óssea que pode afetar o corpo de forma sistémica e é marcada pela redução da densidade mineral óssea e pela deterioração da sua microarquitetura. Como resultado da perda dos componentes mineral e proteico da massa óssea, os ossos tornam-se mais frágeis e suscetíveis a fraturas, especialmente na coluna vertebral (vértebras), nos antebraços e na pélvis. Muitas vezes, a osteoporose passa despercebida até à primeira fratura, devido ao facto de a doença ser maioritariamente assintomática, o que torna esta condição um grande desafio na saúde pública. Isso é evidente por exemplo nos Estados Unidos e na Europa: nos Estados Unidos, as fraturas causadas por osteoporose, em indivíduos com planos de saúde privados, representaram uma despesa de 17,9 mil milhões de dólares, em 2024 (Clynes et al., 2020), enquanto na Europa estas despesas ascenderam a 56,9 bilhões de euros em 2019 (IOF, 2021).

A osteoporose pode ser classificada em osteoporose primária ou osteoporose secundária, consoante a sua origem e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos (Chen et al., 2021; Sudha Amarnath et al., 2023). A osteoporose primária, que corresponde a cerca de 80% dos casos, está intrinsecamente associada a processos naturais do organismo, sendo subdividida em dois subtipos principais (Sudha Amarnath et al., 2023).

A osteoporose Tipo I, também conhecida como osteoporose pós-menopáusicas, ocorre sobretudo em mulheres após a menopausa, como consequência da diminuição acentuada dos níveis de estrogénio, hormona com efeito antirreabsortivo sobre o tecido ósseo. (Hsu et al., 2024). Esta variante caracteriza-se por uma perda óssea acelerada, especialmente nos ossos trabeculares, aumentando o risco de fraturas vertebrais e do punho (Sudha Amarnath et al., 2023). Já o Tipo II (senil), que afeta tanto o género feminino como o género masculino, geralmente após os 70 anos, resulta da combinação do envelhecimento natural do tecido ósseo com deficiências nutricionais progressivas, particularmente de cálcio e vitamina D (Chen et al., 2021).

A osteoporose secundária, responsável por aproximadamente 20% dos casos, tem origem em condições clínicas subjacentes ou no uso crónico de medicamentos que interferem

com o metabolismo ósseo (Sudha Amarnath et al., 2023). Entre as comorbidades associadas destacam-se endocrinopatias (hipertireoidismo, hiperparatireoidismo), doenças reumáticas e condições de má absorção (Sobh et al., 2022). Quanto aos fármacos, os glicocorticoides representam a principal causa iatrogénica, pois inibem a osteogénese e aumentam a reabsorção óssea quando usados por períodos prolongados (Chen et al., 2021). Outros medicamentos, como os inibidores da aromatase, anticonvulsivantes e anticoagulantes também podem contribuir para a perda de massa óssea (Sudha Amarnath et al., 2023).

Esta classificação é clinicamente relevante, uma vez que orienta estratégias terapêuticas diferenciadas: enquanto a osteoporose primária exige abordagens como a reposição hormonal e a suplementação nutricional, a osteoporose secundária exige o tratamento específico da condição causal ou ajuste terapêutico (Sudha Amarnath et al., 2023).

Epidemiologicamente, as fraturas osteoporóticas são mais frequentes em mulheres com mais de 50 anos, devido à menopausa, apresentando um risco de 40% a 50% de uma fratura ao longo da vida (Scott, 2014). Além do impacto na saúde, essas fraturas geram custos elevados para os sistemas de saúde e podem também conduzir à perda da independência devido à redução da mobilidade contribuindo assim para uma diminuição significativa da qualidade de vida dos doentes (Chen et al., 2021).

Vários fatores biológicos, em conjunto com determinados estilos de vidas, contribuem para o desenvolvimento da osteoporose.

1.1.1 Fatores de risco associados à osteoporose

Existem numerosos fatores de risco que podem conduzir ao desenvolvimento da osteoporose.

Os principais fatores de risco incluem, por exemplo, a idade avançada, com um aumento do risco de doença a cada 7 a 8 anos após os 50 anos (Scott, 2014), ou até o baixo índice de massa corporal (IMC) que possa já existir. Além dos exemplos mencionados, a utilização prolongada de glucocorticoides e outros fármacos, como inibidores da bomba de prótons e antidepressivos, assim como certas comorbidades endócrinas e gastrointestinais, tais como a diabetes, o hipoparatiroidismo, entre outras, podem constituir uma possível causa da osteoporose (Chen et al., 2021).

As opções relacionadas com o estilo de vida, tais como o consumo de tabaco, o consumo excessivo de álcool e ou a ingestão insuficiente de cálcio e vitamina D através da dieta, também contribuem para o aumento do risco de vir a desenvolver osteoporose (Sampson, 2024).

1.2 Diagnóstico

A osteoporose é uma doença que afeta mais de 200 milhões de mulheres em todo o mundo. Contudo, a doença é muitas vezes subdiagnosticada até à ocorrência da primeira fratura óssea, o que frequentemente resulta em incapacidade permanente, constituindo um marco significativo na vida da paciente.

O diagnóstico da osteoporose é realizado através da avaliação da densidade mineral óssea (DMO) por meio da densitometria óssea (DXA), utilizando o índice T-score. Os valores de T-score inferiores a -2,5 indicam a presença de osteoporose, uma vez que correspondem a um desvio padrão abaixo da média da densidade óssea de adultos jovens saudáveis (Kanis, 2002).

O histórico de fratura por fragilidade ou a presença de múltiplos fatores de risco também são critérios de diagnósticos cruciais (Briot et al., 2021). A DXA constitui um exame não invasivo que avalia a massa óssea em regiões como a coluna lombar e a anca, sendo fundamental para uma deteção precoce e um tratamento adequado da doença (Blake & Fogelman, 2007).

Por conseguinte, a compreensão dos fatores de risco e a implementação do diagnóstico precoce são fundamentais para a prevenção de complicações graves resultantes da osteoporose. Estima-se que a osteoporose afete cerca de 10% da população portuguesa com mais de 18 anos de idade é significativamente mais elevada no sexo feminino, atingindo cerca de 17%, do que no sexo masculino que se situa em torno de 2,6%. Adicionalmente, estima-se que ocorram aproximadamente 40.000 novas fraturas anuais associadas à osteoporose em Portugal (Rodrigues et al., 2018).

1.3 Prevalência da osteoporose em mulheres pós-menopausa

A osteoporose na sequência da menopausa é considerada um desafio de saúde pública em todo o mundo. Durante a da menopausa, observa-se uma rápida diminuição da massa óssea, devido à redução dos níveis de estrogénio. Esta hormona, para além da sua função na regulação do sistema reprodutor feminino, também exerce um efeito protetor no tecido ósseo. Em mulheres com idades compreendidas entre os 40 anos e a menopausa, a perda óssea cortical oscila entre 0,3% e 0,5% por ano, enquanto a perda óssea trabecular atinge cerca de 3% na coluna vertebral e 0,5% no fémur proximal (Kopiczko, 2019; Scott, 2014).

Estima-se que por volta de 30% das mulheres nos Estados Unidos e na Europa desenvolvem osteoporose após a menopausa. Já em países como a China, esta taxa chega a 32,1%, mostrando diferenças regionais significativas. No Canadá, por exemplo, a prevalência é menor, em torno dos 15,8%, evidenciando assim que fatores genéticos e ambientais influenciam esta condição (Yang et al., 2024; Adami et al., 2024). Importa salientar que o baixo IMC, o histórico familiar e outros fatores anteriormente mencionados, que influenciam a incidência da osteoporose, também são causas relevantes da osteoporose na pós-menopausa.

Existem outras causas associadas a um maior risco de osteoporose, incluindo certos fatores reprodutivos. A menopausa precoce (antes dos 45 anos) ou a remoção cirúrgica dos ovários estão associadas a um risco acrescido de perda óssea acelerada. Além disso, alguns estudos demonstram que mulheres com menor nível educacional ou com menarca tardia (início da primeira menstruação após os 15 anos) apresentam uma maior propensão para o desenvolvimento de osteoporose. (Yang et al., 2024).

Graças a estes dados podemos reforçar o quão crucial é a identificação precoce dos fatores de risco e a implementação de estratégias preventivas para combater as complicações associadas à doença.

Constatamos então que a osteoporose pós-menopáusicas não é uma simples doença altamente prevalente em mulheres idosas, é uma condição clínica que tem consequências para o sistema de saúde e para a qualidade de vida das pessoas que sofrem desta condição.

1.4 Breve visão geral das abordagens terapêuticas disponíveis

Existem duas estratégias principais para tratar a osteoporose pós-menopáusia:

- terapêuticas antirreabsortivas, que inibem a perda óssea;
- terapêuticas anabólicas, que estimulam a formação de novo tecido ósseo.

O tratamento escolhido depende de vários fatores, como: o perfil de risco da paciente, comorbidades associadas, e a preferência pessoal do doente ou do clínico. O objetivo principal destas abordagens é não só melhorar a qualidade de vida, mas também de reduzir o risco de fraturas (Adami et al., 2024; Scott, 2014).

1.4.1 Tratamentos convencionais

No que diz respeito a terapêuticas antirreabsortivas os tratamentos convencionais (ou tradicionais) envolvem medicamentos e procedimentos amplamente utilizados e cuja eficácia está comprovada.

Os bifosfonato (alendronato, risedronato e zoledronato) são considerados a primeira linha de tratamento, isso deve-se graças à sua alta capacidade de reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais. Os mecanismos de ação destes medicamentos incluem a inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Contudo, os efeitos secundários gastrointestinais e baixa adesão, uma consequência de esquemas posológicos complexos, a utilização destes medicamentos é frequentemente restrita (Chen et al., 2021; Scott, 2014).

Outro grupo de tratamentos convencionais são os Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénio (SERMs), que incluem o raloxifeno e o bazedoxifeno, são recomendados sobretudo para mulheres mais jovens ou na pós-menopausa precoce. Contudo, apesar da sua eficácia na prevenção de fraturas vertebrais, demonstram um impacto reduzido na diminuição do risco de fraturas da anca (Yang et al., 2024).

Atualmente, o único agente anabólico disponível é a teraparatida. Este análogo da hormona paratiróideia (PTH) estimula diretamente a formação óssea, sendo indicado para casos graves de osteoporose, particularmente em pacientes com histórico de múltiplas

fraturas. Todavia, a sua utilização encontra-se restrita a um período de 24 meses, em virtude do risco potencial de desenvolvimento de osteossarcoma, conforme observado em estudos pré-clínicos (Briot et al., 2021; Chen et al., 2021).

1.4.2 Terapêuticas inovadoras

Recentemente, as terapêuticas inovadoras têm contribuído para o alargamento das opções de tratamento da osteoporose pós-menopáusicas. O denosumabe, um anticorpo monoclonal que inibe o RANKL (ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa-B), reduz significativamente a atividade dos osteoclastos. A sua administração é feita por via subcutânea, com uma periodicidade semestral. Este fármaco apresenta uma elevada persistência terapêutica, com uma taxa de adesão de 92% após 12 meses de tratamento. Estudos realizados demonstram que a sua eficácia na prevenção de fraturas não vertebrais é superior à dos bifosfonatos. Desta forma, este tratamento é consideravelmente vantajoso em situações de doentes com intolerância aos tratamentos orais ou com uma adesão reduzida, uma vez que não se trata de um esquema terapêutico complexo (Jiang et al., 2021; Kendler et al., 2021).

Para além do denosumabe, o romosozumabe é o anticorpo monoclonal mais recente, que foi aprovado para o tratamento da osteoporose. Este anticorpo monoclonal anti-esclerostina apresenta uma ação dual, promovendo a formação óssea e a inibição da reabsorção óssea. Estudos recentes demonstraram a sua eficácia na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em pacientes com alto risco de fratura (Adami et al., 2024).

1.4.3 Considerações terapêuticas

A seleção da terapêutica não é fortuita, uma vez que os fatores envolvidos, tais como a idade, a densidade mineral óssea inicial, o registo de fraturas e a presença de comorbilidades, são determinantes em cada caso. Deste modo, a terapêutica deve ser individualizada e adequada ao caso apresentado.

É igualmente importante salientar que a educação sobre a doença e o tratamento é fundamental para aumentar a probabilidade de resultados positivos do tratamento. Nesse

sentido, é crucial informar o doente sobre a adesão terapêutica e outras ações que beneficiem o seu estado de saúde, tais como a suplementação de cálcio e vitamina D ou a prática regular de desporto. Além disso, é essencial realizar monitorizações periódicas com o DXA, de modo a avaliar a eficácia do tratamento e a efetuar os devidos ajustes caso seja necessário (Chen et al., 2021; Scott, 2014).

De igual modo, a implementação de programas de prevenção de quedas e o desenvolvimento de um estilo de vida saudável são importantes para um melhor resultado terapêutico global. Assim, a colaboração entre diversos setores da saúde é crucial, uma vez que é necessário contar com a participação de médicos, nutricionistas, fisioterapeutas e farmacêuticos, por forma a otimizar os resultados da terapêutica e a aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Consequentemente, o tratamento da osteoporose na pós-menopausa requer uma abordagem que não se restrinja à aplicação de terapias farmacológicas eficazes, mas que também inclua estratégias preventivas, visando reduzir as consequências desta condição na saúde pública global.

1.5 Objetivo desta monografia

No seguimento da explicação do enquadramento, prosseguimos com a finalidade desta investigação, que consiste em efetuar uma revisão narrativa da literatura mais recente sobre a utilização de anticorpos monoclonais para o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas, com especial enfoque no denosumabe. Este anticorpo monoclonal foi selecionado como foco da revisão devido ao seu mecanismo inovador, elevada eficácia e praticidade, bem como por ser recomendado como terapia de primeira linha nas diretrizes internacionais para a osteoporose pós-menopáusicas. A sua pertinência clínica e a solidez das evidências científicas que suportam a sua aplicação tornam-no um paradigma no tratamento da osteoporose.

A análise será fundamentada em evidências de ensaios clínicos e meta-análises, visando uma revisão atualizada que contribua para a discussão sobre otimização terapêutica nesta população.

Foram recolhidas de referências bibliográficas, nas diferentes plataformas, como o PubMed, Google Scholar, B-on, Scopus, Web of science e ScienceDirect segundo os

seguintes critérios: estudos envolvendo mulheres na pós-menopausa com osteoporose; pesquisas avaliando a eficácia e segurança da utilização de anticorpos monoclonais; artigos publicados nos últimos 10 anos; ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas.

2 Fisiopatologia da osteoporose pós-menopausa

2.1 Mecanismos de perda óssea após a menopausa

A remodelação óssea constitui um processo dinâmico e contínuo, essencial para a manutenção da homeostase do tecido ósseo. Este mecanismo é um equilíbrio meticuloso entre a reabsorção (degradação da matriz óssea por osteoclastos) e a formação (síntese de novo osso por osteoblastos), assegurando a renovação estrutural e a integridade biomecânica do esqueleto (Raggatt & Partridge, 2010).

Num osso, o ciclo de remodelação é contínuo e sujeito a um controlo rigoroso.

1. Etapa de reabsorção: Os osteoclastos, células multinucleadas especializadas, degradam regiões de osso envelhecido ou microlesionado, libertando minerais (como cálcio e fosfato) na corrente sanguínea.
2. Na fase de formação, os osteoblastos migram para os locais reabsorvidos, onde depositam uma nova matriz orgânica, principalmente constituída por colagénio tipo I. Posteriormente, esta matriz é mineralizada, resultando na formação de novo tecido ósseo (Florencio-Silva et al., 2015).

Este processo não só repara microdanos acumulados pelo stress mecânico do quotidiano, como também permite a adaptação óssea a cargas fisiológicas (princípio da lei de Wolff) e a regulação dos níveis sistémicos de cálcio (Kenkre & Bassett, 2018). A desregulação deste equilíbrio — por excesso de reabsorção ou por deficiência na formação — resulta em patologias como a osteoporose ou a osteosclerose durante e após a menopausa, verifica-se um desequilíbrio hormonal que impede a ocorrência do fenómeno em questão. Neste período, a reabsorção óssea excede a sua formação, resultando na perda óssea. Esta é uma das causas da osteoporose na pós-menopausa.

O estrogénio, uma hormona feminina, desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde óssea. A sua ação consiste na diminuição da expressão do RANKL (Receptor Ativador do Fator Nuclear κ B Ligando), o que resulta num aumento da produção de osteoprotegerina (OPG). Esta é uma questão relevante, dado que a OPG é uma proteína

que inibe a formação de osteoclastos, que são células responsáveis pela absorção óssea, impedindo, por conseguinte, a ação destas (Møller et al., 2020).

Retomando a questão anteriormente mencionada, durante a fase de pós-menopausa, observa-se uma redução dos níveis de estrogénio, resultando no desenvolvimento de hipoestrogenismo (Møller et al., 2020; Schini et al., 2022). Por conseguinte, uma diminuição da quantidade de estrogénio provoca uma desregulação da manutenção óssea, uma vez que a atividade dos osteoclastos aumenta devido à menor inibição hormonal, resultando numa maior reabsorção óssea e na formação de cavidades no osso trabecular (a parte interna menos densa do osso) (Jayusman et al., 2023). Conforme referido por Møller et al. (2020), os ossos trabeculares apenas são parcialmente reparados pelas células responsáveis pela formação óssea, nomeadamente os osteoblastos. (Møller et al., 2020).

Para além da redução da expressão do RANKL, o estrogénio também se encontra associado às vias da Wnt/ β -catenina, que são um dos mecanismos que promovem a formação óssea. O estrogénio tem a capacidade de aumentar a produção de fatores que estimulam o crescimento, ao ativar as vias da Wnt/ β -catenina. Um dos fatores produzidos é o IGF-1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1).

Por conseguinte, o hipoestrogenismo constitui um dos fatores que comprometem a formação de novo tecido ósseo (Gao et al., 2023).

Conforme demonstrado, o agravamento da perda óssea na pós-menopausa resulta da convergência de múltiplas alterações sistémicas. Neste sentido, (1) o hipoestrogenismo desregula o eixo RANKL/OPG e a via Wnt/ β -catenina, levando a um desequilíbrio entre reabsorção e formação; (2) as cavidades trabeculares criadas pelos osteoclastos não são completamente reparadas devido à deficiência osteoblástica; e (3) processos inflamatórios e metabólicos secundários exacerbam ainda mais a perda óssea (Møller et al., 2020).

Como referido anteriormente, recorda-se que aproximadamente 15-20% do género feminino pode exibir uma perda óssea acelerada, inclusive durante o período pré-menopausa, sobretudo mulheres que se encontram nas seguintes condições (Camacho et al., 2020):

- IMC <19 kg/m²,
- Com histórico de amenorreia hipotalâmica,

- Com uso prolongado de glucocorticoides.

Consideramos, portanto, que estes são também fatores que contribuem para um histórico de agravamento acentuado da osteoporose após a menopausa.

Outra questão preocupante é o aumento da gordura visceral em mulheres na pós-menopausa, uma vez que a adiposidade visceral está diretamente associada à liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Thapa et al., 2022). Estas moléculas inflamatórias desencadeiam um duplo efeito nocivo sobre o tecido ósseo: em primeiro lugar, ao estimular a diferenciação e atividade dos osteoclastos; em segundo lugar, ao comprometer a função osteoblástica através de danos mitocondriais (Wei et al., 2023). O mecanismo mitocondrial é particularmente relevante, uma vez que as citocinas induzem pressão oxidativa, a qual prejudica esses organelos, responsáveis pela produção de trifosfato de adenosina (ATP), via fosforilação oxidativa. Este comprometimento tem três consequências principais: (1) redução na síntese de matriz óssea por déficit energético; (2) ativação de vias apoptóticas nos osteoblastos; e (3) reprogramação metabólica das células-tronco mesenquimais, favorecendo a sua diferenciação em adipócitos em vez de osteoblastos (Thapa et al., 2022).

Este cenário origina um ciclo contínuo: a diminuição da atividade osteoblástica resulta na expansão do tecido adiposo da medula óssea (BMAT). Os adipócitos, por outro lado, competem com os osteoblastos por espaço e fatores de crescimento, exacerbando ainda mais o desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea (Thapa et al., 2022).

Durante a transição menopáusicas, estima-se que ocorra uma redução média de 10% na densidade mineral óssea (DMO). No entanto, 50% das mulheres experimenta perdas mais aceleradas, resultando numa redução média de até 20% na DMO ao longo de 5 a 7 anos antes da menopausa (Yong & Logan, 2021). Durante este período, a DMO pode diminuir entre 2% e 6% por ano no tecido trabecular, enquanto no osso cortical essa redução fica entre 1% e 3%. Esta diferença deve-se ao facto de o tecido trabecular apresentar uma maior superfície de remodelação e uma vascularização mais intensa (Møller et al., 2020; Thapa et al., 2022). Este padrão desigual de desmineralização contribui para a compreensão do aumento da incidência de fraturas vertebrais, que dependem em grande

medida da integridade trabecular, durante os primeiros dez anos após a menopausa em comparação com o período pré-menopausal (Gui-fang et al., 2023; Yong & Logan, 2021).

Os três mecanismos inter-relacionados responsáveis pela fisiopatologia dessa perda acelerada envolvem:

- Um aumento de massa de 40 a 60% na atividade osteoclástica como resultado da queda do estrogênio (Møller et al., 2020);
- Uma redução da eficiência osteoblástica em preencher as lacunas de reabsorção (Nyruz Ramadan et al., 2024);
- Um acúmulo progressivo de adipócitos na medula óssea, que pode chegar a ocupar 50-70% do espaço medular nas mulheres com osteoporose estabelecida (Thapa et al., 2022).

Do ponto de vista epidemiológico, a osteoporose após a menopausa constitui um desafio importante, sobretudo em populações onde a longevidade é predominante. Em Singapura, por exemplo, as mulheres passam mais de um terço da sua vida na fase pós-menopausa. Nesta região, cerca de 8% das mulheres, na meia-idade, já apresentam osteoporose, e duas em cada três fraturas da anca ocorrem em mulheres (Yong & Logan, 2021).

Conforme anteriormente referido, nas populações com alta expectativa de vida, este processo é especialmente preocupante: os dados de um estudo publicado no jornal *Singapore Medical Journal* (Yong & Logan, 2021) demonstram que 25% das mulheres na pós-menopausa são "perdedoras rápidas" de osso, com taxas de perda de 30-50% acima da média populacional (Yong & Logan, 2021). Os resultados do estudo em questão salientam a necessidade de uma avaliação apropriada por DXA em mulheres com fatores de risco adicionais, nomeadamente menopausa precoce, um IMC inferior a 21 kg/m² e/ou história familiar de fraturas, conforme indicado pelas diretrizes internacionais (Cosman et al., 2016).

Num segundo momento, aquando da descrição dos fatores de risco específicos para a osteoporose na osteoporose pós-menopáusicas, é imperativo realçar que, para além do estado menopáusicas e da idade avançada, diversos outros fatores aumentam o risco de osteoporose nas mulheres na pós-menopausa.

2.2 Fatores de risco específicos para mulheres pós-menopausa

Um aspeto relevante sobre o estrogénio é a possibilidade de exposição cumulativa ao longo da vida reprodutiva feminina, particularmente em casos de multiparidade (definida como a gestação de três ou mais partos). Esta condição encontra-se associada a uma carga hormonal prolongada, com implicações fisiológicas e clínicas potencialmente significativas. Dado que neste caso se verifica uma acumulação de estrogénio, também se observará uma maior proteção óssea. Por conseguinte, a multiparidade está associada a um risco reduzido de fraturas devido a um nível mais elevado de exposição ao estrogénio durante a gravidez. Outros estudos sugerem que a terapia hormonal durante a menopausa pode ter um impacto positivo na redução do risco de fraturas vertebrais, com uma redução aproximada de 50%.

A multiparidade apresenta um efeito protetor não apenas devido à maior exposição ao estrogénio, mas também devido à redução de 30-50% no risco de fraturas vertebrais em comparação com mulheres nulíparas (Yong & Logan, 2021). Todavia, as mulheres com menopausa precoce (com menos de 40 anos) permanecem no grupo mais vulnerável, independentemente de um histórico reprodutivo favorável.

No contexto de riscos associados, a presença de comorbilidades adicionais representa um fator de significativa relevância clínica. Em particular, condições patológicas que comprometem a saúde óssea — como doenças inflamatórias crónicas (por exemplo, a artrite reumatoide) ou distúrbios metabólicos nutricionais — apresentam uma associação com um aumento de aproximadamente 30% no risco de desenvolver osteoporose grave no período pós-menopausa. Adicionalmente, é imperativo estar atento a doenças como a diabetes tipo 2, uma vez que estas podem aumentar o risco de fraturas na anca até duas vezes, independentemente da densidade mineral óssea. Este fenómeno deve-se à produção elevada de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que afetam negativamente a qualidade do organismo. O colágeno, uma proteína estrutural, confere aos ossos uma maior vulnerabilidade a fraturas, mesmo em ausência de mudanças significativas na densidade mineral óssea. O emprego prolongado de glicocorticoides por um período superior a três meses constitui um fator relevante, uma vez que diminui diretamente a formação óssea pelos osteoblastos e aumenta a reabsorção óssea pelos osteoclastos (Chen et al., 2021).

Além disso, fatores suscetíveis de modificação têm um impacto igualmente significativo na prevenção da osteoporose. A inatividade física é um dos fatores de risco modificáveis mais prevalentes para a redução da densidade mineral óssea. A aplicação de cargas ou de impactos mecânicos tem o potencial de aumentar a densidade mineral óssea em 2-3% por ano em mulheres na pós-menopausa. Em contrapartida, a deficiência crônica de vitamina D reduz a absorção de cálcio no intestino e aumenta o risco de quedas devido à fraqueza muscular. A suplementação com doses ≥ 800 UI/dia pode diminuir as quedas em até 20% (Scott, 2014).

Por fim, no que se refere a estratégias preventivas, é importante integrar abordagens farmacológicas e não farmacológicas para a prevenção da osteoporose pós-menopáusicas.

2.2.1 Estratégias preventivas

A prevenção da osteoporose na pós-menopausa deve ser holística, englobando estratégias não farmacológicas e farmacológicas. Para mulheres com fatores de risco pré-menopausais (como um IMC < 19 kg/m² ou uso crônico de glucocorticoides), é aconselhável iniciar a triagem com um exame de DXA durante a fase pré-menopausal, seguido pela suplementação preventiva de cálcio e vitamina D quando necessário (Camacho et al., 2020). Deste modo, a identificação antecipada de mulheres em elevado risco reveste-se de crucial importância para facilitar intervenções direcionadas. As estratégias não farmacológicas incluem a prática de exercício físico com o peso do corpo, uma nutrição equilibrada com cálcio e vitamina D adequados, e a prevenção ativa de quedas em idosos através da realização de modificações ambientais na habitação e programas educativos.

Em casos selecionados, é imperativo iniciar terapêuticas farmacológicas em mulheres com T-score $\leq -2,5$ ou histórico de fraturas por fragilidade, visando reduzir o risco de novas fraturas. Com o intuito de mitigar complicações associadas à osteoporose e otimizar os desfechos clínicos a longo prazo, é imperativo adotar uma abordagem integrativa, conforme descrito acima.

Em suma, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à osteoporose pós-menopáusicas e dos fatores específicos que aumentam a sua prevalência possibilita

uma abordagem mais eficaz, orientada para a prevenção e o tratamento desta condição debilitante.

A triagem precoce é relevante para a detecção de 25% das "perdedoras rápidas" de osso, que se beneficiam de um tratamento imediato. Em Singapura, onde as mulheres vivem mais de um terço da vida após a menopausa, os programas de rastreio de fratura da anca em populações de risco (Yong & Logan, 2021) obtiveram uma redução de 40% nos casos de fraturas ósseas (Yong & Logan, 2021).

3 Tratamentos convencionais para osteoporose

3.1 Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs)

3.1.1 Mecanismo de ação

Os SERMs constituem uma classe de fármacos especializados que atuam como agonistas e antagonistas em praticamente todos os esteroides (Ho et al., 2024; Anam & Insogna, 2021). A capacidade dos moduladores seletivos de recetores de estrogénio de produzirem diferentes formas de recetores de estrogénio (RE) permite que estes interajam com proteínas coativadoras ou co-repressoras em tecidos específicos, alterando a expressão génica e várias formas de regulação em nível secundário (Ho et al., 2024).

Os SERMs são considerados agonistas dos ossos, onde atuam como ativadores da diferenciação e atividade osteoblástica, enquanto mantêm a reabsorção óssea pelos osteoclastos, assim preservando a DMO (Anam & Insogna, 2021). Noutros tecidos, como a mama, os SERMs atuam como antagonistas, inibindo a proliferação celular para reduzir o cancro (Anam & Insogna, 2021).

3.1.2 Fármacos representantes deste grupo

Entre os SERMs aprovados para uso clínico, o raloxifeno e o bazedóxido são os mais relevantes (Nyruz Ramadan Elahmer et al., 2024). O raloxifeno, um modulador seletivo dos recetores de estrogénio (SERMs) de toma oral que tem sido extensivamente estudado e utilizado, evidenciou ser eficaz na redução do risco de fraturas vertebrais, embora o seu efeito sobre as fraturas não vertebrais seja limitado (Kim et al., 2021). Adicionalmente, o raloxifeno apresenta um efeito benéfico na diminuição do risco de cancro da mama em mulheres na pós-menopausa com elevado risco de doença (Anam & Insogna, 2021). Em contraste, o bazedoxifeno é frequentemente prescrito em associação com estrogénio para o tratamento dos sintomas da menopausa vasomotora, proporcionando também proteção óssea (Nyruz Ramadan Elahmer et al., 2024).

3.1.3 Considerações clínicas

Os fármacos em questão apresentam uma indicação específica para mulheres na pós-menopausa com osteoporose e risco potencialmente aumentado de fraturas vertebrais, sobretudo aquelas com baixo risco cardiovascular, história de cancro da mama com resposta positiva ao tratamento hormonal ou outras contraindicações para os bisfosfonatos (Langdahl, 2020). A monitorização regular dos parâmetros tromboembólicos, a suplementação de cálcio e vitamina D, bem como a adoção de hábitos saudáveis, são fundamentais para otimizar os resultados terapêuticos e minimizar os riscos associados à utilização de SERMs (Kim et al., 2021).

3.2 Calcitonina

3.2.1 Mecanismo de ação

A calcitonina é uma das hormonas peptídicas mais complexa, constituída por 32 aminoácidos, secretada pelas células C da tiróide, e desempenha um papel fundamental na regulação da homeostase do cálcio (Kiriakopoulos et al., 2022). A função primordial consiste no bloqueio da reabsorção óssea, mediante a ligação a recetores específicos localizados nos osteoclastos, que se tornam menos ativos e aumentam a entrada de cálcio nos ossos (Nyruz Ramadan Elahmer et al., 2024). Adicionalmente, a calcitonina atua nos rins e nas vísceras, promovendo uma maior excreção de cálcio e fosfato (Kim et al., 2021). Em conjunto, estes mecanismos contribuem para a redução da concentração de cálcio na circulação sanguínea, revertendo o efeito da paratormona, que aumenta a reabsorção óssea e, consequentemente, a calcemia (Nyruz Ramadan Elahmer et al., 2024). A libertação de calcitonina é regulada pelos níveis de cálcio na circulação sanguínea, sendo estimulada por hipercalcemia e inibida por hipocalcemia (Kiriakopoulos et al., 2022).

3.2.2 Fármacos representantes

Em contexto clínico, a calcitonina é utilizada de diversas formas, incluindo em formulações para banho nasal ou injeção (Anam & Insogna, 2021; Kiriakopoulos et al., 2022). De entre as diferentes hipóteses, a que tem vindo a ser mais utilizada é a de salmão, dada a afinidade desta espécie para os recetores humanos ser superior à da calcitonina humana. Esta diferença deve-se a diferenças estruturais na sua composição molecular. Estudos demonstram que a conformação espacial e a sequência de aminoácidos da calcitonina de salmão permitem uma interação mais estável e eficaz com os locais de ligação dos recetores de calcitonina nos osteoclastos humanos (Kiriakopoulos et al., 2022). Esta característica farmacodinâmica resulta numa maior potência na inibição da reabsorção óssea, justificando a sua preferência clínica em terapias antirreabsortivas. Adicionalmente, a sua semi-vida prolongada no organismo humano potencializa os efeitos terapêuticos, quando comparada à versão humana da hormona.

Em função da sua ação hormonal, a calcitonina é aprovada para o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas, da doença de Paget óssea e da hipercalemia secundária a neoplasias malignas (Kiriakopoulos et al., 2022; Nyruz Ramadan Elahmer et al., 2024). Não obstante, em virtude da sua menor eficácia quando comparada com os riscos potenciais associados ao seu uso prolongado, a administração de calcitonina é sistematicamente considerada em situações em que outras abordagens são opções de primeiro recurso, tendo em conta a sua relação custo-benefício, especialmente em pacientes com mais de 60 anos. Em casos de patologias osteoescleróticas, seu uso é restrito a indivíduos que não toleram ou apresentam contraindicações a outras alternativas terapêuticas.

3.2.3 Considerações clínicas

A hipocalcemia constitui uma condição clínica que deve ser evitada através da administração de calcitonina. Em caso de ocorrência de tosse, é necessário efetuar um controlo periódico dos níveis de cálcio no sangue (Kim et al., 2021). A administração de calcitonina deve ser realizada em intervalos mais curtos, especialmente para o alívio de dores agudas resultantes de fraturas osteoporóticas (Kiriakopoulos et al., 2022). Os

pacientes com histórico de hipocalcemia devem abster-se de utilizar calcitonina, tendo em vista os riscos decorrentes que esses estados podem acarretar.

3.3 Bifosfonatos

3.3.1 Mecanismo de ação

Os bifosfonatos constituem um grupo de fármacos cuja estrutura molecular se assemelha à do pirofosfato inorgânico. Estes fármacos apresentam uma forte afinidade pela hidroxiapatita, um componente essencial da matriz óssea, na qual a hidroxiapatita e o colagénio constituem a maioria da composição (Nyruza Ramadan Elahmer et al., 2024).

Assim, quando os bifosfonatos se ligam à matriz óssea, podem atuar através de vários mecanismos para inibir a reabsorção óssea pelos osteoclastos (Kim et al., 2021).

Existem duas categorias de bifosfonatos: os não nitrogenados e os nitrogenados.

Os bifosfonatos não nitrogenados (por exemplo, o etidronato e o clodronato) são metabolizados em análogos do ATP, que se acumulam no interior dos osteoclastos, inibindo a translocase mitocondrial e induzindo a apoptose celular (Kim et al., 2021).

Contudo, em virtude da sua baixa potência e do risco de indução de osteomalacia (um fenómeno que ocorre quando a taxa de mineral ósseo na matriz óssea é mais baixa), levando ao amolecimento dos ossos (Cianferotti, 2022). Conforme demonstrado por Anam e Insogna (2021), uso de bifosfonatos não nitrogenados encontra-se restrito, devido eficácia antirreabsortiva dos bifosfonatos nitrogenados ser significativamente superior em comparação com os seus equivalentes que não contêm azoto. Além disso, os bifosfonatos que não contêm azoto tendem a suprimir os processos de mineralização óssea, o que pode conduzir à osteomalacia (Ganesan et al., 2023).

Por outro lado, os bifosfonatos nitrogenados, nomeadamente o alendronato, o risedronato e o ácido zoledrónico, inibem a enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS) na via do mevalonato, um passo crucial para a síntese de isoprenóides, que são lipídeos essenciais para a ancoragem de proteínas G à membrana celular dos osteoclastos. Esta inibição provoca a interrupção da função e da sobrevivência dos osteoclastos, resultando numa redução da reabsorção óssea (Nyruza Ramadan Elahmer et al., 2024).

3.3.2 Fármacos representantes

Os bisfosfonatos mais prevalentes incluem o alendronato, o risedronato e o ácido zoledrônico (nitrogenados), bem como o etidronato (não nitrogenado). A farmacocinética dos bisfosfonatos deve ser realizada em jejum, uma vez que estes apresentam uma absorção oral reduzida, geralmente inferior a 5%. Adicionalmente, é essencial que a administração seja efetuada com um copo cheio de água e que o doente permaneça em posição ereta durante, pelo menos, 30 minutos após a ingestão, de modo a prevenir o risco de irritação esofágica (Anam & Insogna, 2021). Após a absorção, cerca de 50% da dose é ligada à matriz óssea, sobretudo em locais de remodelação ativa, onde exerce a sua ação inibitória sobre os osteoclastos (Nyruza Ramadan Elahmer et al., 2024). O fármaco que não se liga à matriz é excretado pelos rins, pelo que é necessário monitorizar os pacientes com insuficiência renal.

A semi-vida dos bisfosfonatos no tecido ósseo é extremamente longa, podendo atingir vários anos, o que permite a manutenção do efeito terapêutico mesmo após a suspensão do tratamento (Kim et al., 2021). Esta característica fundamenta a estratégia do "*drug holiday*", que consiste na interrupção temporária da medicação após um período de tratamento contínuo, visando minimizar o risco de eventos adversos a longo prazo, sem comprometer a proteção óssea.

Em pacientes com intolerância gastrointestinal às formulações orais ou com dificuldade para seguir as recomendações de administração, os bisfosfonatos intravenosos, como o ácido zoledrônico, representam uma alternativa eficaz e bem tolerada (Kim et al., 2021). A administração intravenosa permite evitar o contacto direto do medicamento com o esófago e o estômago, reduzindo o risco de irritação e otimizando a adesão ao tratamento.

3.3.3 Considerações clínicas

Torna-se imperativo um acompanhamento rigoroso do tratamento com bisfosfonatos, de modo a otimizar a sua eficácia e a mitigar os riscos associados (Anam & Insogna, 2021). A densitometria óssea deve ser realizada de forma periódica, a cada um ou dois anos, com o objetivo de avaliar a resposta ao tratamento e ajustar a dose, se necessário (Kim et al., 2021). A dosagem de cálcio sérico e de vitamina D deve ser realizada periodicamente, a fim de garantir a adequação dos níveis e prevenir a ocorrência de hipocalcemia.

Antes de iniciar o tratamento com bisfosfonatos, é imperativo realizar uma avaliação odontológica. Esta abordagem facilita a identificação e o tratamento de possíveis infecções ou lesões na cavidade oral, contribuindo para a redução do risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula (ONM) (Nyruz Ramadan Elahmer et al., 2024). Adicionalmente, é imperativo manter uma boa higiene oral e submeter-se a consultas odontológicas regulares durante todo o tratamento, a fim de garantir a saúde da cavidade oral.

A determinação da duração do tratamento com bisfosfonatos deve ser individualizada, tendo em consideração o perfil de risco do paciente, a resposta ao tratamento e a ocorrência de eventos adversos (Anam & Insogna, 2021). Em pacientes de baixo risco (DMO estável, ausência de fraturas recentes), a suspensão temporária do tratamento ("*drug holiday*") após cinco anos de utilização pode ser considerada, mantendo-se a observação clínica e a realização de densitometrias ósseas periódicas (Kim et al., 2021). Em pacientes com elevado risco (histórico de fratura da anca, densidade mineral óssea muito baixa), a continuidade do tratamento por um período indefinido pode ser justificada, com o objetivo de assegurar a proteção óssea e reduzir o risco de novas fraturas (Nyruz Ramadan Elahmer et al., 2024).

3.3.4 Perspetivas futuras

Não obstante a eficácia comprovada dos bisfosfonatos na prevenção de fraturas osteoporóticas, algumas questões permanecem em aberto e motivam investigações futuras (Kim et al., 2021). Como exemplo ilustrativo, podemos considerar os efeitos a longo prazo, com um período superior a dez anos, na microarquitetura óssea e na incidência de fraturas atípicas do fêmur. Estes efeitos requerem uma melhor caracterização, de modo a promover uma melhor compreensão dos efeitos a longo prazo. Além da identificação de biomarcadores capazes de prever a resposta ao tratamento e de identificar os pacientes que se beneficiam da terapia contínua versus interrupção, constitui um desafio importante.

Conforme demonstrado por Anam e Insogna (2021), o desenvolvimento de novas formulações de bisfosfonatos, com uma maior biodisponibilidade, menor toxicidade e administração menos frequente, poderia contribuir para uma melhoria da adesão e da segurança do tratamento. A combinação dos bisfosfonatos com outros agentes

terapêuticos, como os estimuladores da formação óssea (por exemplo, o teriparatide), pode representar uma estratégia promissora para aumentar a DMO e reduzir o risco de fraturas em pacientes com osteoporose grave.

Tabela 1: Análise comparativa dos tratamentos convencionas para osteoporose

Parâmetro	SERMs	Calcitonina	Bifosfonatos
Mecanismo de ação	Modulação seletiva dos recetores de estrogénio	Inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos	Inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos
Principais indicações	Osteoporose pós-menopáusicas com risco vertebral	Dor aguda pós-fratura vertebral	Osteoporose pós-menopáusicas, Osteoporose induzida por glicocorticoides
Vantagens	Redução do risco de cancro de mama Efeito benéfico sobre o perfil lipídico	Alívio da dor aguda Administração intranasal	Redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, Aumento da densidade da massa óssea
Desvantagens	Risco de tromboelismo, Fogachos	Eficácia limitada, Risco de neoplasias	Efeitos adversos gastrointestinais, Fraturas atípicas
Monitorização recomendada	Densitometria óssea, Avaliação do risco vascular	Dosagem de cálcio sérico	Densitometria óssea, Avaliação odontológica

Duração do tratamento	5 anos	3-6 meses	5-10 anos (com “ <i>drug-holiday</i> ”)
-----------------------	--------	-----------	---

3.4 Recomendações clínicas

Como é sabido, a individualização de cada caso é fundamental para determinar o tratamento mais adequado para a osteoporose (Kim et al., 2021).

A sua utilização deve ser ponderada em casos de mulheres na pós-menopausa com elevado risco de fraturas vertebrais, desde que apresentem baixo risco cardiovascular e/ou preocupações associadas ao cancro da mama.

A administração de calcitoquina, tendo em conta a existência de tratamentos mais eficazes, deve ser estritamente limitada ao alívio da dor aguda associada a fraturas vertebrais. Adicionalmente, é essencial monitorizar atentamente os níveis de cálcio sérico.

Em última análise, os bisfosfonatos, conforme mencionado anteriormente, constituem o primeiro tratamento para a osteoporose, dada a sua comprovada eficácia na redução de fraturas ósseas. Não obstante, é imperativo estar atento aos possíveis efeitos adversos e às dificuldades de adesão à terapêutica recomendada.

4 Denosumabe: principal anticorpo monoclonal para osteoporose

4.1 Anticorpos monoclonais: fundamentos moleculares e classificação

A individualização do tratamento é enfatizada neste trabalho, uma vez que se trata de um fator essencial para o tratamento da osteoporose. Neste sentido, é possível afirmar que, neste setor, os anticorpos monoclonais representaram uma revolução na medicina personalizada, uma vez que foram projetados para interagir com alvos moleculares específicos. Os anticorpos monoclonais apresentam uma estrutura básica composta por duas cadeias pesadas e duas leves, com regiões variáveis (Fab) responsáveis pela ligação antigénica e regiões constantes (Fc) que mediam funções efetoras (Sadeghalvad & Rezaei, 2021). Foram desenvolvidas quatro gerações de mAbs (que não são necessariamente utilizados no tratamento da osteoporose) e foram devidamente classificadas consoante a sua origem e perfil imunogénico.

Os anticorpos monoclonais totalmente humanos, identificados pelo sufixo "-umab", representam o paradigma máximo em terapia biológica, devido à sua estrutura 100% humana, que elimina os riscos de imunogenicidade associados às gerações anteriores de mAbs. Em contraste com os anticorpos murinos (-omab), quiméricos (-ximab) ou humanizados (-zumab), os -umab são produzidos por meio de técnicas avançadas de DNA recombinante em sistemas de expressão como as células CHO (*Chinese Hamster Ovary*), assegurando uma estrutura inteiramente compatível com o sistema imunitário humano (Sadeghalvad & Rezaei, 2021).

A principal vantagem dos anticorpos monoclonais (-umab) reside na sua baixa imunogenicidade. Enquanto os anticorpos murinos (como o muromonab-CD3) podem desencadear respostas imunes adversas devido à presença de epítomos reconhecidos como estranhos, e os quiméricos (como o rituximabe) ainda possuem 30% de sequência murina, os anticorpos anti-mesotelioma evitam completamente a produção de anticorpos anti-fármaco (HAMA) (Alhazmi & Albratty, 2023). Esta característica torna-os particularmente adequados para o tratamento de condições crónicas, como por exemplo no caso do adalimumabe, utilizado no tratamento de doenças autoimunes, tais como a artrite reumatoide e a psoríase (Mosch & Guchelaar, 2022).

Adicionalmente, os anticorpos humanizados com a ligação de um fragmento de imunoglobulina G apresentam uma maior semi-vida sérica em comparação com outras classes de imunoglobulinas. Este fenómeno deve-se ao reconhecimento eficiente da região Fc humana pelo sistema de reciclagem mediado pelo recetor FcRn (Fc recetor neonatal), o que prolonga a atividade terapêutica (Puthenpurail et al., 2021). Contudo, o seu desenvolvimento implica tecnologias complexas, como a utilização de ratos transgênicos (tecnologia HuMAb-Mouse) ou bibliotecas de fagos que exibem genes humanos, o que aumenta significativamente os custos de produção.

Em suma, os anticorpos monoclonal umab combinam segurança e eficácia superior, sendo preferíveis para terapias de longo prazo.

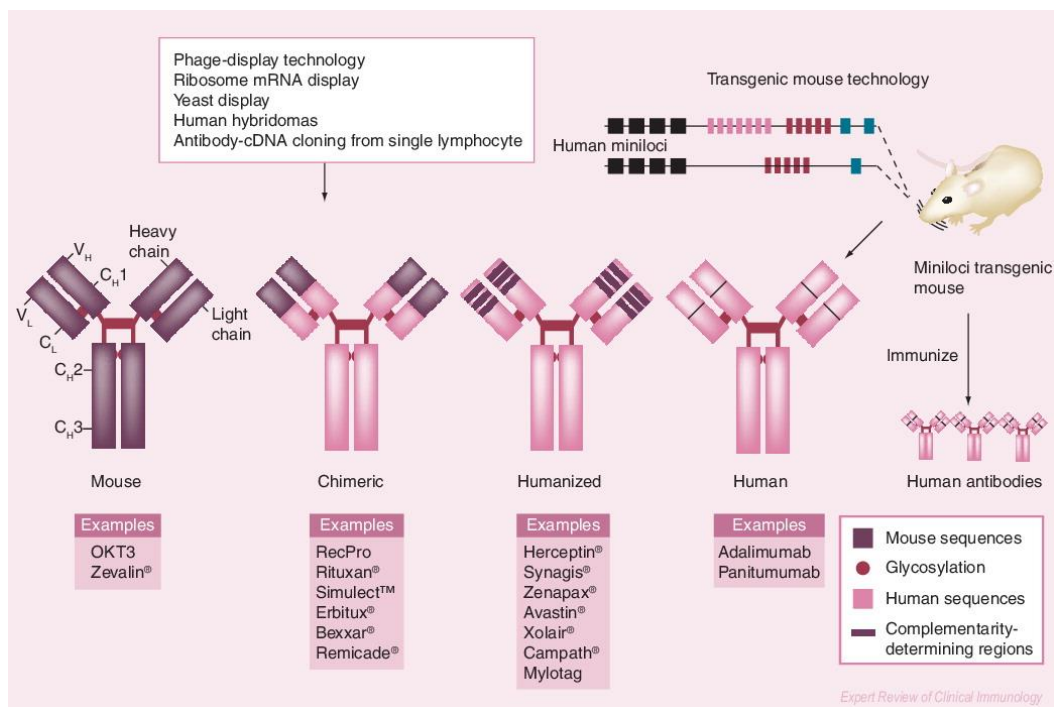


Figura 1. Tecnologias utilizadas para anticorpos de design em ensaios clínicos em 2008. Retirado de Mohapatra, S., & Juan, H. S. (2008). Designer monoclonal antibodies as drugs: the state of the art. *Expert Review of Clinical Immunology*, 4(3), 305–307.

4.2 Mecanismo de ação

O denosumabe exibe uma ação antirreabsortiva altamente eficiente, razão pela qual é amplamente utilizado no tratamento da osteoporose, particularmente em mulheres na pós-

menopausa com elevado risco de fraturas ósseas. Esta característica deve-se ao facto de se tratar de um anticorpo monoclonal humano da classe imunoglobulina G2 (IgG2), desenvolvido especificamente para inibir o Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand, uma citocina envolvida no processo de ativação e sobrevivência dos osteoclastos (Bone et al., 2017; Scott, 2014).

Esta possibilidade é viável, uma vez que o mecanismo de ação do denosumabe foi concebido para bloquear a interação entre a citoquina RANKL e o seu recetor RANK, que se encontra presente na superfície dos osteoclastos e dos seus precursores. O denosumabe, um fármaco que se liga com elevada afinidade (constante de dissociação de 3 pmol/L), impede o correto funcionamento do RANK, evitando, deste modo, a diferenciação, a função e a sobrevivência dos osteoclastos. Esta inibição resulta numa redução significativa da reabsorção óssea, podendo atingir até 85% nos pacientes sujeitos a tratamento (Chen et al., 2021; Bone et al., 2017). O denosumabe também tem a capacidade de mimetizar a função fisiológica da osteoprotegerina, um receptor "isca" endógeno que neutraliza o RANKL. Contudo, a sua potência e semi-vida são superiores às da OPG natural, garantindo, deste modo, uma maior eficácia clínica (Jiang et al., 2021; Scott, 2014).

Durante o período da menopausa, a deficiência de estrogénio promove a exacerbação da expressão de RANKL, bem como a redução dos níveis de OPG. Este conjunto de fatores gera um ambiente favorável para a aceleração da reabsorção óssea. Assim, o denosumabe age diretamente nesse desequilíbrio hormonal, bloqueando o efeito do RANKL nos osteoclastos e corrigindo os mecanismos que conduzem à perda óssea progressiva (Jiang et al., 2021; Okubo et al., 2020). Esta abordagem não só permite a estabilização do DMO, como também promove a melhoria da arquitetura óssea.

Os estudos pré-clínicos e clínicos realizados demonstram que o denosumabe promove uma redução da porosidade cortical e um aumento da densidade mineral nos ossos trabeculares, resultando em melhorias significativas na resistência óssea. Estas alterações estruturais são fundamentais para prevenir fraturas em pacientes com osteoporose avançada. No ensaio clínico DIRECT (Sugimoto et al., 2014), realizado com mulheres na pós-menopausa, o tratamento com denosumabe resultou em aumentos significativos da DMO em diversas regiões esqueléticas após 24 meses: coluna lombar (+9,1%), anca total (+4,6%) e colo femoral (+4,0%) (Sugimoto et al., 2014).

4.3 Dosagem e administração

A administração do fármaco denominado "denosumabe" (Prolia®) é efetuada com uma posologia fixa de 60 mg, por via de injeção subcutânea, com uma periodicidade semestral. Esta dosagem foi aprovada pela *European Medicines Agency* (EMA, 2018) e pela *Food and Drug Administration* (Prolia (Denosumabe) FDA Approval History, n.d.). Os estudos de longo prazo realizados demonstram que esta posologia promove resultados clinicamente relevantes, incluindo um aumento sustentado na DMO, que pode atingir 18,5% na região da coluna lombar após um período de dez anos de utilização contínua. Adicionalmente, foi observada uma redução consistente no risco de fraturas, com uma diminuição de 68% nas fraturas vertebrais e de 40% nas fraturas em outras partes do corpo, conforme registado nos estudos clínicos FREEDOM (Cummings et al., 2009) e respetivas extensões (Bone et al., 2017; Kendler et al., 2021).

Relativamente ao seu funcionamento no organismo, do ponto de vista farmacocinético, o denosumabe apresenta características específicas. Após a administração, o pico de concentração plasmática máxima (C_{máx}) é atingido entre 6,0 e 6,75 µg/mL após um período de cerca de dez dias (McClung et al., 2019), e a sua semi-vida é de 25 a 26 dias. A eliminação completa ocorre até seis meses após a administração do fármaco, não havendo indícios de que este se acumule no organismo, mesmo em caso de utilização prolongada (Bone et al., 2017). A sua metabolização ocorre através de um processo independente do sistema enzimático do citocromo P450 (Kuril et al., 2024), designado por degradação proteolítica em peptídeos menores, o que minimiza potenciais interações medicamentosas.

É imperativo referir determinadas informações pertinentes a grupos específicos de pessoas. No caso dos idosos, geralmente não se verifica a necessidade de ajustar a dose do medicamento. Em doentes com insuficiência renal, incluindo os que se submetem a hemodiálise, o perfil de segurança continua a ser favorável, não suscitando grandes preocupações. Estudos comparativos da farmacocinética demonstraram que o comportamento do medicamento é semelhante entre populações asiáticas e caucasianas, conforme observado no estudo DIRECT (Sugimoto et al., 2014) com participantes japoneses (Okubo et al., 2020).

A administração do medicamento deve ser preferencialmente realizada na região do abdômen, coxa ou braço, sempre em conformidade com as técnicas de assepsia adequadas. Adicionalmente, é imperativo suplementar a ingestão de cálcio, com uma dose mínima diária de 1.000 mg, e de vitamina D, com um mínimo de 800 UI por dia (*Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis*, 2024). Estas recomendações são fundamentadas nas evidências mais recentes, incluindo atualizações do consenso de 2016 (Cosman et al.), sendo relevantes para assegurar a eficácia terapêutica e prevenir efeitos secundários, como a hipocalcemia.

4.4 Eficácia na redução do risco de fraturas

A evidência científica, nomeadamente os estudos clínicos randomizados e as meta-análises, tem demonstrado de forma consistente a eficácia do denosumabe na prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. Uma análise abrangente, envolvendo 11 ensaios clínicos, num total de 12.013 pacientes, revelou reduções estatisticamente significativas no risco relativo (RR) para diferentes tipos de fraturas. No que diz respeito a fraturas vertebrais, o RR foi de 0,32 (IC95% 0,25-0,40; $p < 0,001$), o que representa uma redução absoluta de 16,6% para 7,5% em pacientes com fraturas prévias. Para fraturas não vertebrais, o RR foi de 0,83 (IC95% 0,70-0,97; $p = 0,018$), enquanto para fraturas da anca o RR foi de 0,61 (IC95% 0,37-0,98; $p = 0,042$). As fraturas clínicas apresentaram uma RR de 0,57 (IC95% 0,51-0,63; $p < 0,001$), demonstrando homogeneidade entre os estudos e robustez em análises de sensibilidade (Chen et al., 2021).

O estudo FREEDOM (Cummings et al., 2009), que se revelou fundamental para a aprovação do denosumabe, demonstrou reduções progressivas no risco de fraturas vertebrais ao longo de um período de 36 meses de tratamento. Nos primeiros 12 meses, observou-se uma redução de 61% (de 7,2% para 2,8%), que aumentou para 78% (de 6,8% para 1,5%) entre 12-24 meses e se manteve em 65% (de 6,5% para 2,3%) no período de 24-36 meses ($p < 0,001$ para todos) (Bone et al., 2017). Esta eficácia foi particularmente notória em subgrupos de alto risco: as mulheres com duas ou mais fraturas vertebrais prévias apresentaram uma redução de 55% no risco (NNT=11), enquanto as mulheres com uma DMO $\leq -2,5$ no colo femoral apresentaram uma redução de 64% (NNT=15).

Pacientes com ambos os fatores alcançaram uma redução de 60% (NNT=9) (Bone et al., 2017).

No que diz respeito às fraturas da anca, os benefícios foram mais pronunciados em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos (redução de 62%; NNT=71) e naquelas com DMO $\leq -2,5$ (redução de 47%; NNT=73). Quando estes fatores se encontravam combinados, a redução atingiu 60% (NNT=42). A eficácia demonstrou ser sustentável em longo prazo, com taxas anuais de fraturas a permanecerem abaixo de 0,2% para a anca após oito anos de tratamento contínuo no estudo de extensão do FREEDOM (Cummings et al., 2009; Bone et al., 2017).

A interrupção do denosumabe sem terapia sequencial está associada a um risco aumentado de fraturas vertebrais múltiplas (10-15% dos casos no primeiro ano após a suspensão), com uma perda acelerada da DMO (até 10% em 12 meses). Este fenómeno de "retorno" é causado pela reativação abrupta da reabsorção osteoclástica, que pode exceder os níveis basais pré-tratamento (Noble et al., 2021). Para pacientes com T-score ≤ -3.0 ou histórico de fraturas por fragilidade, recomenda-se a continuidade indefinida do tratamento ou a transição planeada para bifosfonatos (alendronato por 1-2 anos), estratégia que reduz em 60% o risco de fraturas pós-interrupção (Noble et al., 2021).

É imperativo salientar que a descontinuação do tratamento se encontra associada a um acréscimo substancial no risco de fraturas vertebrais (3,4% vs. 2,1% com placebo), sobretudo fraturas múltiplas. Esta observação reforça a necessidade de terapia sequencial após a interrupção do denosumabe, preferencialmente iniciada antes do final do período de seis meses após a última dose (Kendler et al., 2021).

4.5 Perfil de segurança e efeitos adversos

O denosumabe apresenta um perfil de segurança que tem sido alvo de um extenso estudo, com base em ensaios clínicos e em análises realizadas após a sua comercialização. A sua eficácia na prevenção de fraturas encontra-se devidamente comprovada. Não obstante, persistem discussões relevantes sobre o impacto na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) e os eventos adversos associados à sua utilização continuam a constituir tópicos de relevância clínica significativa.

No que diz respeito à QVRS, as informações disponíveis demonstram de forma consistente que o denosumabe não promove melhorias clinicamente relevantes nesse aspeto. No estudo FREEDOM (Cummings et al., 2009), que recorreu a uma ferramenta específica *Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version* (OPAQ-SV) para avaliar os fatores em questão, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos submetidos a medicação e os que receberam placebo, no que diz respeito à função física, ao estado emocional ou à dor na região lombar após um período de 36 meses de acompanhamento (Cummings et al., 2009). É importante salientar que os pacientes que sofreram fraturas clínicas durante o período do estudo apresentaram uma diminuição significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde, independentemente do tratamento recebido. Esta redução foi particularmente notória nos primeiros três meses após a fratura (Cummings et al., 2009). Estes resultados corroboram a ideia de que os episódios de fratura constituem fatores principais que contribuem para o comprometimento da qualidade de vida neste grupo populacional.

Relativamente ao perfil de eventos adversos, análises agregadas de múltiplos estudos demonstram que o denosumabe exibe uma segurança geral comparável ao placebo. Os dados obtidos demonstram ausência de diferença estatisticamente significativa no risco de eventos adversos totais (RR: 1,00; IC 95%: 0,99-1,01), interrupções terapêuticas (RR: 1,12; IC 95%: 0,84-1,48) ou mortalidade (RR: 0,80; IC 95%: 0,59-1,07) quando comparado com o placebo (Chen et al., 2021). Contudo, padrões específicos de efeitos adversos emergem com clareza na análise detalhada: obstipação (RR: 1,53; $p = 0,043$), flatulência (RR: 1,58; $p = 0,008$), faringolaringite (RR: 3,02; $p = 0,029$) e erupções cutâneas (RR: 3,00; $p = 0,022$) ocorrem com frequência significativamente maior no grupo denosumabe (Chen et al., 2021). É importante salientar que, apesar de tais efeitos poderem ser desfavoráveis, raramente implicam a interrupção do tratamento, sendo geralmente atenuados por medidas de alívio dos sintomas.

Dentre os efeitos adversos graves que requerem atenção especial, destaca-se a osteonecrose da mandíbula (ONM). No estudo FREEDOM (Cummings et al., 2009), a incidência desta condição foi de aproximadamente 5,2 casos por 10.000 pacientes por ano. Todos os casos ocorreram em indivíduos que apresentavam fatores de risco, tais como o uso prolongado de corticosteroides ou o histórico de procedimentos dentários invasivos (Bone et al., 2017).

Em contraste com os bisfosfonatos, cujo risco de osteonecrose da mandíbula (ONM) aparenta estar associado à quantidade total de medicação utilizada ao longo do tempo, o perfil do denosumabe sugere uma dependência do tempo de utilização, com a incidência de efeitos adversos a aumentar à medida que o tratamento se prolonga (Bone et al., 2017). Relativamente às fraturas atípicas do fémur, que igualmente constituem um evento relevante na prática clínica, foram registados apenas dois casos ao longo de dez anos de acompanhamento, o que equivale a aproximadamente 0,8 casos por 10.000 pacientes por ano. Conforme demonstrado por Bone et al. (2017) e Chen et al. (2021), ambos os casos ocorreram em pacientes com histórico de utilização prolongada de bisfosfonatos. Relativamente à hipocalcemia grave, apesar de se tratar de um evento raro (com uma incidência inferior a 0,1% nos estudos clínicos), destacou-se na fase de pós-comercialização do medicamento. Isso é especialmente relevante em pacientes com doença renal crónica, estágio 3 ou mais avançado, pois nesses casos podem surgir complicações graves como prolongamento do intervalo QT, no eletrocardiograma e tetania (Scott, 2014), esta variável corresponde ao tempo de duração do potencial de ação ventricular. Do ponto de vista fisiológico, este fenómeno está relacionado com o período de despolarização e repolarização dos ventrículos (Al-Akchar & Siddique, 2022).

A descontinuação do tratamento com denosumabe representa um dos desafios mais complexos na prática clínica atual. Esta situação deve-se ao facto de, após a interrupção da medicação, haver um risco aumentado de fraturas múltiplas, especialmente em mulheres idosas com mais de 75 anos, baixo índice de massa corporal (menos de 20 kg/m²) ou doença renal crónica. Para mitigar este risco, uma estratégia que tem demonstrado eficácia é a implementação de um protocolo de transição com bifosfonatos orais, como o alendronato 70 mg por semana, aproximadamente dois meses antes da última dose de denosumabe (Noble et al., 2021). Estudos observacionais também indicam que aproximadamente 11,4% dos pacientes podem apresentar efeitos adversos durante o uso da medicação, e em 5,6% desses casos, esses efeitos levam à interrupção definitiva do tratamento (Briot et al., 2021). Entre os efeitos secundários mais comuns associados à interrupção do tratamento, destacam-se a astenia (fraqueza), observada em cerca de 0,8% dos casos, e a vertigem (tontura), presente em aproximadamente 0,6% (Briot et al., 2021).

A questão torna-se ainda mais preocupante quando observamos o fenómeno de perda rápida da densidade mineral óssea, o qual é bem conhecido e acontece após a suspensão do denosumabe. Este facto aumenta o risco de várias fraturas na coluna, geralmente entre

12 e 18 meses após a administração da última dose (Bone et al., 2017; Briot et al., 2021). Por conseguinte, é imperativo que, no momento da suspensão da terapêutica com denosumabe, sejam implementadas estratégias de transição, de preferência com bisfosfonatos, com o intuito de mitigar os riscos ósseos associados à interrupção da terapia.

Os resultados da avaliação da segurança do denosumabe a longo prazo são bastante tranquilizadores. Os estudos que acompanharam pacientes por um período de até dez anos evidenciaram a manutenção do perfil de segurança inicial ao longo do tempo. A taxa de fraturas, por exemplo, mantém-se substancialmente inferior à esperada para populações com características clínicas semelhantes não tratadas (Bone et al., 2017). Adicionalmente, análises histomorfométricas de biópsias ósseas em utilizadores prolongados confirmaram a preservação da estrutura óssea e mineralização normal (Bone et al., 2017). Estes achados, em associação com a redução sustentada dos marcadores de remodelação óssea, indicam que o mecanismo de ação do denosumabe não compromete a qualidade microestrutural do osso, mesmo em terapias prolongadas (Chen et al., 2021).

Quando analisamos questões de segurança, é importante levar em conta as diferenças étnicas e populacionais, pois elas acrescentam informações importantes. Por exemplo, o estudo DIRECT (Sugimoto et al., 2014), que foi feito apenas com uma população japonesa, mostrou que essa população apresentou uma resposta ao tratamento e uma incidência de efeitos adversos mais homogêneos, ou seja, mais semelhantes entre si, em comparação com estudos internacionais que envolveram diversos países (Okubo et al., 2020). Isso pode acontecer não só por causa de uma maior semelhança genética, mas também devido a diferenças nos hábitos alimentares. Por exemplo, muitas mulheres asiáticas consomem menos de 800 mg de cálcio por dia, enquanto as populações caucasianas costumam ingerir mais de 1000 mg diários (Okubo et al., 2020). Essas variações reforçam a ideia de que é importante adaptar as estratégias de acompanhamento e monitorização às características específicas de cada grupo populacional.

Em suma, o perfil de segurança do denosumabe confere-lhe uma viabilidade e uma geral boa tolerabilidade como opção terapêutica para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. A baixa incidência de eventos adversos graves, em associação com a manutenção da eficácia a longo prazo, reforça o seu valor na prática clínica. Não obstante, a implementação de protocolos rigorosos de monitorização — com atenção especial para a ONM, hipocalcemia e transição terapêutica — permanece como imperativo para

pacientes de alto risco (Bone et al., 2017; Briot et al., 2021). A recolha contínua de dados em registos globais e estudos de vida real será fundamental para aumentar o conhecimento sobre a segurança do medicamento em cenários clínicos cada vez mais diversificados.

4.6 Comparação com outras terapias

4.6.1 Eficácia comparativa na densidade mineral óssea

Num contexto de osteoporose induzida por glucocorticoides, a interação farmacológica entre estes dois fármacos pode apresentar uma semelhança no seu efeito. No entanto, dependendo da sua localização de ação, é possível afirmar que o denosumabe exibe uma atividade superior aos bifosfonatos (Yuan, C. Z., 2023).

Em relação à osteoporose na pós-menopausa, tanto o denosumabe como os bifosfonatos são terapêuticas eficazes, apesar de estudos comparativos terem demonstrado pequenas diferenças na sua eficácia.

Tabela 2: Comparação de eficácia na DMO entre denosumabe e bifosfonatos

Local	RR (IC95%)	Valor-p	Heterogeneidade (I ²)
Coluna lombar	1.16 (1.02-1.30)	0.03	45%
Colo femoral	1.05 (0.99-1.11)	0.18	28%
Anca total	0.99 (0.94-1.04)	0.065	12%

A Tabela 2. apresenta a avaliação da diferença no impacto do denosumabe e dos bifosfonatos na DMO em diferentes locais do esqueleto.

Na região lombar, o denosumabe apresentou uma maior propensão para o aumento da DMO (RR=1,16). No entanto, o intervalo de confiança é extenso (1,02-1,30), incluindo a possibilidade de não haver uma diferença estatisticamente significativa quando comparado com os bifosfonatos (p=0,03) (Yang et al., 2024). Contudo, este aspeto é

cl clinicamente relevante, uma vez que a coluna vertebral é um dos locais mais frequentemente afetados pela osteoporose pós-menopáusicas. Além disso, o aumento da DMO na região está significativamente associado à diminuição do risco de fraturas vertebrais.

De acordo com os dados apresentados na tabela, na região do colo femoral, o denosumabe exibe uma ligeira superioridade em relação aos bifosfonatos no que diz respeito ao aumento da DMO (RR = 1,05; IC95%: 0,99-1,11; p = 0,18). Reiterando a observação anteriormente apresentada, o intervalo de confiança utilizado conduz a um resultado que denota neutralidade (Yang et al., 2024). Desta forma, é possível afirmar que existe um nível de eficácia semelhante entre o denosumabe e os bifosfonatos no que se refere ao aumento da DMO no colo femoral. Esta é uma zona onde as fraturas são particularmente graves e estão associadas a uma elevada morbidade e mortalidade.

De acordo com os dados disponíveis, não se observou superioridade do denosumabe em termos de aumento da DMO da anca quando comparado com os bifosfonatos (RR=0,99; IC95%: 0,94–1,04; p=0,065). Em contrapartida, quando considerado o intervalo de confiança que inclui o valor de não-diferença (RR=1) e o valor de p é >0,05, conclui-se a existência de equivalência estatística entre os tratamentos (Yang et al., 2024). A leve tendência numérica (RR=0,99) não constitui evidência de inferioridade clínica.

Estes resultados sugerem que o denosumabe pode apresentar uma ligeira superioridade relativamente aos bifosfonatos no que diz respeito ao aumento da DMO em vários locais ósseos, com uma diminuição menos acentuada na região da anca total. Esta situação pode resultar numa maior diminuição do risco de fraturas.

É imperativo salientar que se deve proceder com prudência na interpretação dos dados, uma vez que a elevada heterogeneidade entre os estudos ($I^2=12-45\%$) pode conduzir a conclusões incorretas. Esta evidência sugere que a segurança, os custos e as preferências do doente devem ser igualmente considerados, não se limitando à percentagem de aumento da DMO.

4.6.2 Perfil de segurança

O profissional de saúde, na sua capacidade de agente de saúde, deve considerar a segurança dos pacientes, de forma a poder proporcionar o tratamento mais adequado a cada situação. Esta abarca o conhecimento dos efeitos adversos, efeitos secundários, estilos de vida e toda e qualquer informação que seja essencial para o melhor tratamento dos doentes. Conforme demonstrado, é imperativo realizar estudos comparativos que avaliem e comparem o perfil de segurança do denosumabe e dos bifosfonatos, bem como de numerosos outros medicamentos.

Num estudo realizado por Yang et al. (2024), não se observaram discrepâncias estatisticamente relevantes na incidência de eventos adversos gerais entre o denosumabe e os bifosfonatos orais (RR=1,06; IC95%: 0,93-1,21; p=0,37).

Conforme observado nos dados referentes aos eventos adversos graves, foi revelada uma semelhança nos perfis (RR=1,04; IC95% 0,79-1,37; p=0,80), sem a presença de heterogeneidade estatística significativa ($I^2=18\%$) (Yang et al., 2024).

Não obstante, apesar da semelhança entre os perfis, um estudo mais abrangente foi realizado por Wang et al. (2023). Nessa análise, foi estimada uma maior propensão do denosumabe para o desenvolvimento de hipocalcemia, particularmente em pacientes com deficiência de vitamina D. Em contrapartida, os bifosfonatos orais apresentam um risco acrescido de complicações gastrointestinais.

Os resultados do estudo sugerem que tanto o denosumabe como os bifosfonatos apresentam um perfil de segurança satisfatório, com uma incidência de eventos adversos semelhante. (Relatório de Avaliação do Pedido de Compensação de Medicamento para Uso Humano, n.d.). Não obstante, é imperativo salientar que ambos os tratamentos estão associados a riscos específicos que devem ser ponderados individualmente em cada paciente.

4.6.3 Adesão e preferência do paciente

A adesão ao tratamento representa um fator crucial para o sucesso terapêutico em qualquer doença crónica, incluindo a osteoporose. De acordo com vários estudos, o

denosumabe apresentou um nível de satisfação e adesão mais elevado em mulheres na pós-menopausa, quando comparado com os bifosfonatos.

Conforme demonstrado no estudo de Scott et al. (2014), a probabilidade de não adesão é reduzida em 42% quando se procede à comparação entre o denosumabe e o alendronato. E quando procedemos à comparação da taxa de persistência do denosumabe ao longo dos meses, observamos que existe meramente uma redução de 28%, uma vez que após 12 meses a taxa de persistência é de 86%, e após 24 meses é de 72% (Briot et al., 2021).

Conforme demonstrado pelos estudos de Baiger (2018) e Scott et al. (2014), o benefício observado com o denosumabe deve-se, sobretudo, à sua forma de administração. Um tratamento constituído por uma injeção subcutânea, administrada semestralmente, revela-se uma opção mais conveniente em comparação com a administração de bifosfonatos, que requerem um procedimento específico para garantir a absorção adequada do medicamento. Adicionalmente, o denosumabe apresenta uma vantagem significativa ao exibir uma incidência reduzida de efeitos gastrointestinais, tais como náuseas e irritação esofágica (Baiger, 2018).

5 Mecanismos de ação diferenciais

Conforme observado anteriormente, o denosumabe e os bifosfonatos apresentam mecanismos de ação distintos. Em suma, o denosumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao RANKL, inibindo a formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos. Por sua vez, os bifosfonatos, análogos do pirofosfato, ligam-se à hidroxiapatita no osso, inibindo a atividade dos osteoclastos e promovendo a sua apoptose.

Estas diferenças nos mecanismos de ação podem ter um impacto na eficácia e no perfil de segurança desses tratamentos.

5.1 Reversibilidade do efeito

A reversibilidade do efeito do denosumabe e dos bifosfonatos após a interrupção do tratamento constitui uma distinção entre estes dois medicamentos. O denosumabe apresenta a desvantagem de ter um efeito completamente reversível quando descontinuado, uma vez que pode ocorrer um aumento transitório da remodelação óssea. No caso dos bifosfonatos, o efeito pode persistir por um período de anos após a sua suspensão (Langdahl, 2020).

Considerando a possibilidade de o efeito do denosumabe sobre a DMO poder ser reversível após a sua descontinuação, é fundamental garantir um acompanhamento rigoroso, de modo a prevenir perdas ósseas acentuadas. Nesse sentido, a transição para a utilização de bifosfonatos, como o alendronato, pode constituir uma estratégia eficaz para a manutenção dos ganhos obtidos com o tratamento com denosumabe (Brown et al., 2009; Kendler et al., 2011).

5.2 Impacto na microarquitetura óssea

Estudos de histomorfometria, um método que quantifica o fenómeno de reabsorção e formação óssea (Albuquerque et al., 2023), demonstram que o denosumabe apresenta

uma capacidade superior à dos bifosfonatos na preservação da microarquitetura óssea (Scott, 2014).

Esta observação é corroborada pela redução da superfície erodida (indicador de reabsorção óssea) e simultâneo aumento da espessura osteoide (indicador de formação óssea), sugerindo um efeito mais equilibrado na remodelação óssea.

Embora o denosumabe e o alendronato reduzam a incidência de fraturas, estudos (Brown et al., 2009) demonstram que o denosumabe pode proporcionar benefícios adicionais em pacientes com fragilidade óssea grave, devido à sua capacidade de preservar a microarquitetura trabecular.

6 Considerações para seleção terapêutica

A seleção de uma abordagem terapêutica deve ser informada por uma avaliação meticulosa de fatores como a eficácia, a segurança, a adesão ao tratamento, o custo, as contraindicações e, acima de tudo, a preferência do paciente. Esta realidade é igualmente aplicável à deliberação entre o denosumabe e os bifosfonatos no âmbito do tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Embora os bifosfonatos sejam habitualmente considerados a primeira linha de tratamento, a escolha deve ser individualizada, tendo em conta as características e necessidades de cada paciente (Qaseem et al., 2023).

Com base nos dados apresentados na *Tabela 2*, que evidenciam um desempenho ligeiramente superior do denosumabe, bem como uma segurança quase equivalente, é imperativo considerar os riscos específicos inerentes a cada tratamento.

A análise dos dados obtidos demonstrou que a taxa de adesão ao tratamento com denosumabe é superior à taxa observada com os bifosfonatos. No entanto, este último apresenta uma maior taxa de reversibilidade, o que, em última análise, conduz a uma conclusão favorável aos bifosfonatos.

A informação disponível permite, portanto, apurar um dos parâmetros finais, nomeadamente o montante associado a cada um dos tratamentos.

Se ponderarmos estudos recentes que avaliam a relação custo-efetividade destas terapias, é possível delinear diversos cenários prospetivos. Nargesi et al. (2022) procederam à revisão das avaliações económicas do denosumabe, concluindo que este medicamento acarreta um custo mais elevado do que os bifosfonatos orais. Contudo, o estudo em questão também suporta a conclusão de que o denosumabe é mais eficaz que os bifosfonatos. Em consequência, o custo mais elevado é justificável, uma vez que o denosumabe se revela mais eficaz na redução de fraturas vertebrais e não vertebrais.

Não entanto, conforme referido anteriormente, os bifosfonatos permanecem como o tratamento de primeira linha, sobretudo em sistemas de saúde com orçamentos restritos. Esta afirmação é particularmente relevante no contexto de estratégias de tratamento inicial, em que os bifosfonatos demonstram um elevado nível de custo-efetividade para os pacientes (Li et al., 2020). O denosumabe apresenta-se como a opção mais adequada

para grupos específicos, como mulheres com intolerância a bifosfonatos ou um elevado risco de fratura óssea.

A superioridade do denosumabe em comparação com os bifosfonatos em contextos específicos deve-se ao facto de que, em pacientes com elevado risco de fraturas, como os que apresentam histórico de fraturas prévias ou aqueles com um T-score significativamente reduzido, o denosumabe exibe um maior potencial de ação. Esta característica resulta na redução de eventos clínicos onerosos, como as fraturas de anca (Wan et al., 2022).

Em populações de risco moderado, os bifosfonatos permanecem como a opção terapêutica mais eficaz e económica (Wan et al., 2022).

Um estudo realizado com o intuito de analisar esquemas terapêuticos sequenciais (Yu et al., 2022) demonstrou que a estratégia de iniciar com bifosfonatos e posteriormente transitar para denosumabe oferece um equilíbrio financeiro, conforme ilustrado na *Tabela 3*. Esta tabela apresenta uma síntese da relação custo-benefício das opções terapêuticas, de acordo com o perfil clínico do paciente. Em casos de risco moderado ou tratamento inicial, os bifosfonatos mantêm-se como a opção mais vantajosa, enquanto o denosumabe se justifica em pacientes de alto risco ou com intolerância a outras terapias (Yu et al., 2022).

O mesmo estudo alerta para o risco de efeito *rebound* após a interrupção abrupta do denosumabe, caracterizado por uma ativação acelerada de osteoclastos e perda rápida de densidade mineral óssea, o que pode levar a fraturas graves e comprometer os ganhos do tratamento. Para mitigar esse risco, recomenda-se a transição imediata para bifosfonatos ou outras terapias antirreabsortivas após a descontinuação do denosumabe — uma abordagem que, para além de preservar a saúde óssea, mantém a custo-efetividade (Yu et al., 2022).

Já na questão da preferência do doente, isso depende muito não só dos custos, mas também do modo de administração e da frequência da toma, o que impactará na adesão à terapêutica.

Conforme sintetizado na *Tabela 3*, vários fatores influenciam a seleção da terapêutica e impulsionam a decisão para identificar o tratamento mais apropriado para cada paciente, visando o melhor resultado possível.

Tabela 3: Resumo dos planos custo-eficácia dependendo da situação clínica

Situação clínica	Opção mais custo-efetiva	Observações
Tratamento inicial (maioria dos doentes)	Bifosfonatos	Melhor relação custo-benefício, especialmente em risco moderado
Alto risco de fratura ou intolerância a bifosfonatos	Denosumabe	Justificado pelo perfil de eficácia superior, apesar do custo elevado
Necessidade de tratamento sequencial	Bifosfonatos seguido de denosumabe	Pode otimizar custos, mas requer planeamento devido ao efeito <i>rebound</i>
Populações especiais	Denosumabe (quando bifosfonatos não são opção)	Opção válida, mas com impacto orçamentário relevante

7 Romosozumabe: o anticorpo monoclonal, mais recente, para a osteoporose

7.1 Mecanismo de ação e farmacologia

O Romosozumabe, aprovado pela EMA em dezembro de 2019, é um anticorpo monoclonal humanizado da classe IgG2, que foi criado para bloquear a ação da esclerostina. Esta proteína, sintetizada pelos osteócitos, tem como função inibir a formação óssea. A esclerostina age ao dificultar a sinalização Wnt/ β -catenina, que é crucial para a diferenciação e a atividade dos osteoblastos na formação óssea. A ativação da via de sinalização resulta do bloqueio da esclerostina pelo romosozumabe, levando a um aumento da formação óssea, particularmente em áreas em repouso ou em remodelação (Wang et al., 2023; Krupa et al., 2022).

Além de estimular a formação óssea, o romosozumabe também ajuda a diminuir a reabsorção óssea. Esta situação deve-se à redução da produção de RANKL, uma molécula que estimula os osteoclastos (células responsáveis pela reabsorção óssea), e ao aumento dos níveis de OPG, que inibe a atividade dos osteoclastos (Krupa et al., 2022; DrugBank, 2024).

7.2 Farmacocinética

A administração do medicamento é realizada por via subcutânea, com uma dose de 210 mg, uma vez por mês (Langdahl, 2020). Após a administração, o composto é degradado em aminoácidos, apresentando um tempo de semi-vida aproximado de 12,8 dias (Krupa et al., 2022). A monitorização dos níveis séricos de cálcio é recomendada, especialmente em pacientes com insuficiência renal, devido ao risco de hipocalcemia.

7.3 Eficácia clínica: evidências dos ensaios de Fase III

A eficácia do romozumabe foi comprovada por vários estudos, que se baseiam em ensaios clínicos de grande envergadura. Neste estudo, os estudos FRAME, ARCH e BRIDGE assumem especial destaque. Os estudos FRAME, ARCH e BRIDGE foram selecionados por se tratarem de ensaios de fase 3 que fundamentaram a aprovação do romozumabe, com amostras substanciais (>10.000 pacientes) e desfechos clinicamente relevantes (redução de fraturas). O estudo FRAME centrou-se em mulheres na pós-menopausa, o estudo ARCH comparou-o com alendronato em pacientes com alto risco, e o estudo BRIDGE avaliou homens, cobrindo, deste modo, as principais populações-alvo.

O estudo FRAME (Cosman et al., 2016) foi realizado através de uma terapia sequencial em dois grupos, o que significa que o romozumabe ou o placebo foram administrados a mulheres na pós-menopausa com osteoporose durante um período de 12 meses. Posteriormente, estas mulheres continuaram o tratamento com denosumabe. Este estudo demonstrou uma redução de 73% na incidência de fraturas vertebrais em comparação com o placebo (0,5% vs. 1,8% no grupo placebo; $p < 0,001$), bem como aumentos significativos na densidade mineral óssea, com um aumento de 13,3% na coluna lombar e 6,8% na anca total após um ano de tratamento. Constatou-se, deste modo, que os ganhos auferidos pelo romozumabe, em comparação com o placebo, após a transição para o denosumabe, foram conservados. Isto significa que os benefícios e a eficácia clínica neste estudo obtiveram um desfecho favorável (Langdahl, 2020; Anam & Insogna, 2021).

No estudo ARCH (Saag et al., 2017), realizado com mulheres expostas a um elevado risco de fratura óssea, foi conduzido um ensaio clínico aleatorizado, no qual as participantes foram submetidas a uma terapêutica com romozumabe durante um período de 12 meses, seguido de alendronato, ou apenas alendronato isoladamente durante um período de 24 meses. Entre as diferentes opções de tratamento avaliadas, o romozumabe demonstrou uma superioridade significativa em termos de eficácia quando comparado com o alendronato. O grupo de pacientes submetidos a romozumabe evidenciou uma diminuição de 48% nas fraturas da coluna vertebral, 38% nas fraturas da anca e 19% nas fraturas não vertebrais, quando comparado com o grupo submetido exclusivamente a alendronato. Noutro estudo, foi observado um aumento da DMO na coluna lombar, o qual

foi significativamente superior com a administração de romosozumabe, com um aumento de 14%, em comparação com o aumento de 5% observado com o alendronato (Krupa et al., 2022).

Por último, num estudo realizado em homens com osteoporose foi administrado romosozumabe a voluntários do sexo masculino durante um período de 12 meses. Os resultados obtidos demonstraram um aumento significativo na DMO (Bridger et al., 2018). Contudo, há uma escassez de dados pertinentes sobre a redução do risco de fraturas. Consequentemente, as informações sobre o romosozumabe neste grupo populacional são limitadas (Langdahl, 2020).

Os resultados do estudo em questão corroboram o papel do romosozumabe enquanto opção terapêutica eficaz para o incremento da massa óssea e a prevenção de fraturas em diferentes perfis de pacientes com osteoporose.

7.4 Comparação com outras terapias

A teriparatida, um análogo da hormona paratireóidea (PTH), foi durante anos a principal terapia anabólica para a osteoporose grave, atuando através da estimulação da formação óssea. Contudo, ao compararmos o romosozumabe com a teriparatida, verificamos que o romosozumabe apresenta resultados superiores, evidenciados por um aumento mais significativo da DMO, sobretudo na coluna lombar, onde se observou um acréscimo de 2,6% na DMO da anca, em contraste com a diminuição de 0,6% registada no grupo da teriparatida (Langdahl et al., 2017). A superioridade anabólica do romosozumabe é corroborada por estudos como o STRUCTURE (Langdahl et al., 2017), que demonstram ganhos de DMO significativamente superiores, e pela sua ação dual anti-esclerostina, que ultrapassa o mecanismo único de PTH da teriparatida (Krupa et al., 2022). Este resultado suporta outros resultados de ensaios clínicos que indicam um aumento mais significativo da DMO cortical e trabecular quando se administra o romosozumabe em vez da teriparatida, que tradicionalmente apresenta maior impacto sobre a DMO trabecular (Krupa et al., 2022).

Sobre o denosumabe, especialmente em pacientes com artrite reumatoide, o romosozumabe mostrou um aumento mais rápido e expressivo na densidade mineral

óssea da coluna lombar. Em seis meses, a densidade aumentou 7,4% com o romozumabe, enquanto com o denosumabe foi um aumento de 6,0% (Wang et al., 2023). Além disso, o romozumabe elevou os marcadores de formação óssea, como o propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1 (P1NP), enquanto o denosumabe reduziu mais intensamente os marcadores de reabsorção óssea, como a isoenzima fosfatase ácida resistente ao tartrato 5b (TRACP-5b) (Wang et al., 2023; Adami et al., 2024).

No caso de tratamentos sequenciais, o efeito do romozumabe foi considerado subótimo quando usado após o denosumabe, resultando em ganhos limitados na densidade mineral óssea. Da mesma forma, pacientes que já tinham feito uso de bifosfonatos, como o alendronato, também tiveram uma resposta menor ao iniciar o tratamento com romozumabe em relação ao aumento da densidade óssea (Wang et al., 2023; Adami et al., 2024). Esses dados reforçam a importância de considerar o histórico terapêutico dos pacientes ao planejar estratégias de tratamento para osteoporose.

7.5 Segurança e efeitos adversos

A segurança cardiovascular dos pacientes que utilizam romozumabe constitui um tópico de particular relevância. Os resultados do estudo ARCH demonstram uma possível correlação entre o seguimento de uma terapêutica com romozumabe e um aumento da incidência de eventos cardiovasculares graves em pacientes. Os dados demonstram que o risco associado ao uso de romozumabe é superior ao risco associado ao uso de alendronato. A taxa de incidência de eventos cardiovasculares é de 1,9% para os doentes que utilizam alendronato, enquanto para os doentes que utilizam romozumabe a taxa de incidência é de 2,5 (Krupa et al., 2022). Por conseguinte, o uso do romozumabe é desaconselhado em pacientes com histórico de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Deste modo, antes da instituição de uma terapia com romozumabe, é imperativo proceder à avaliação do perfil cardiovascular do paciente. Além disso, a interrupção do tratamento deve ser ponderada em caso de ocorrência de eventos cardiovasculares durante o seu decurso (Krupa et al., 2022).

Além dos riscos cardiovasculares, a hipocalcemia constitui um efeito secundário significativo do romozumabe, particularmente em pacientes com insuficiência renal

grave ou em hemodiálise (Krupa et al., 2022; Langdahl, 2020). Embora a alteração dos níveis de cálcio seja relativamente rara, merece atenção por parte dos profissionais de saúde. Por conseguinte, é imperativo que o paciente receba suplementação de cálcio e vitamina D durante todo o tratamento, bem como submeta-se a um acompanhamento regular dos níveis de cálcio no sangue, com o objetivo de prevenir complicações metabólicas.

Outros efeitos secundários incluem reações no local de administração, tais como dor e eritema, que ocorrem em cerca de 5% dos casos (Krupa et al., 2022). Embora sejam raros, também foram registados casos de osteonecrose da mandíbula e fraturas incomuns no fémur, principalmente em pacientes com outros fatores de risco ou que usaram o medicamento por um período prolongado (Krupa et al., 2022). Por esse motivo, é imperativo que a utilização do romosozumabe seja avaliada de forma individualizada, considerando os riscos e os benefícios, com um acompanhamento rigoroso para assegurar a segurança durante o tratamento.

7.6 Populações especiais

Conforme enfatizado em diversas ocasiões ao longo deste estudo, determinadas populações que apresentam osteoporose requerem atenção particular, nomeadamente os indivíduos que, além de serem acometidos por esta condição, também enfrentam simultaneamente diabetes mellitus tipo 2 ou aqueles que sofrem de doença renal crónica.

Análises complementares do estudo ARCH demonstram que, em mulheres com osteoporose e diabetes tipo 2, o tratamento com romosozumabe resulta num aumento significativo do trabecular bone score (TBS) ajustado para a gordura abdominal. O TBS constitui um exame que não só avalia a quantidade, mas também a qualidade, da estrutura interna do osso. Conforme demonstrado por Ferrari et al. (2025), o consumo de romosozumabe promove o aumento da DMO e melhora a microarquitetura óssea, um aspeto particularmente significativo nesta população, que apresenta um risco aumentado de fraturas devido à deterioração óssea associada à doença metabólica.

No caso dos pacientes com doença renal crónica, nomeadamente os que se submetem a hemodiálise, o romosozumabe demonstrou igualmente benefícios relevantes. Os estudos

observacionais demonstram que a utilização do anticorpo monoclonal em questão pode resultar num aumento substancial da densidade mineral óssea, particularmente na região da coluna lombar, com um acréscimo de até 12,5% após um ano de tratamento. É importante salientar que este aumento não foi acompanhado por um risco de fraturas mais elevado, o que reforça o potencial do romozumabe como uma opção de tratamento para pacientes que habitualmente apresentam uma maior complexidade de gestão. Não obstante, é imperativo realizar um acompanhamento detalhado dos níveis de cálcio no sangue, uma vez que os indivíduos com insuficiência renal avançada apresentam um risco aumentado de desenvolver hipocalcemia (Wang et al., 2023).

Desta forma, o romozumabe apresenta-se como uma alternativa promissora para grupos específicos de pacientes com necessidades clínicas particulares, ampliando as opções seguras e eficazes para o tratamento da osteoporose em casos mais complexos.

8 Conclusão

A osteoporose na pós-menopausa constitui um dos principais desafios enfrentados pela saúde pública a nível global, dada a sua manifestação significativa na qualidade de vida das mulheres e na sobrecarga dos sistemas de saúde. Neste âmbito, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão crítica e pragmática da literatura mais recente sobre a aplicação de anticorpos monoclonais no tratamento da osteoporose pós-menopáusia, com enfoque particular no denosumabe, visando consolidar esta abordagem terapêutica.

Na presente revisão, foram explorados os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à perda óssea após a menopausa, bem como os tratamentos convencionais atualmente disponíveis e as terapias inovadoras, com destaque para o denosumabe e o romosozumabe.

O denosumabe, um anticorpo monoclonal que inibe o RANKL e que é objeto de estudo mais aprofundado neste trabalho, demonstrou eficácia comprovada na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, bem como um aumento significativo da densidade mineral óssea (DMO). Adicionalmente, foi revelado um perfil de segurança favorável, com a maioria dos eventos adversos a serem leves e facilmente controláveis. Todavia, a sua administração requer monitorização rigorosa, em virtude do risco de hipocalcémia e osteonecrose da mandíbula.

Por fim, a administração semestral por via subcutânea promove a adesão terapêutica, fator crítico na gestão clínica da osteoporose. A nível global, as evidências comparativas entre o denosumabe e os bifosfonatos demonstram uma superioridade do primeiro no aumento da densidade mineral óssea em múltiplas regiões esqueléticas. Não obstante, ambos os medicamentos apresentam perfis de segurança comparáveis, embora cada um apresente riscos distintos. A maior comodidade posológica do denosumabe (administração semestral) traduz-se numa melhor adesão terapêutica. Não obstante, importa salientar que o seu mecanismo de ação reversível requer protocolos específicos de descontinuação para mitigar o risco de fratura.

Num exercício comparativo, o denosumabe exhibe vantagens em contextos específicos, evidenciando uma maior eficácia em pacientes de alto risco e um perfil gastrointestinal mais favorável. Todavia, a natureza transitória dos seus efeitos impõe a implementação

de estratégias de transição meticulosamente concebidas, como a terapêutica sequencial com bifosfonatos, visando a prevenção de perdas ósseas aceleradas.

Relativamente ao romosozumabe, este anticorpo monoclonal anti-esclerostina apresenta um duplo mecanismo de ação, nomeadamente a estimulação da formação óssea e a inibição da reabsorção, com resultados clínicos promissores. É importante salientar que a sua utilização está restrita a um período de 12 meses, em virtude dos potenciais riscos cardiovasculares. O romosozumabe constitui uma inovação significativa no tratamento da osteoporose, particularmente para mulheres na pós-menopausa com casos graves da doença, elevado risco de fraturas ou que já não responderam a outras intervenções terapêuticas. Este medicamento age de duas formas: estimula a formação de osso e, simultaneamente, bloqueia a sua reabsorção. Este efeito resulta num aumento significativo da densidade mineral óssea e numa redução substancial das fraturas na coluna. Contudo, a sua utilização deve ser limitada a um período máximo de 12 meses, uma vez que, após este período, é necessário substituir o medicamento por outro que mantenha os resultados alcançados.

Adicionalmente, o romosozumabe acarreta um custo elevado e requer acompanhamento para monitorizar os potenciais riscos para a saúde cardiovascular e metabólica. Para grupos específicos, como os indivíduos com diabetes tipo 2 ou doença renal crónica, o uso do romosozumabe parece promissor. Contudo, é necessário que mais evidência científica seja produzida para confirmar a sua segurança e eficácia a longo prazo. Estudos futuros poderão ampliar as suas indicações, incluindo a sua utilização na recuperação de fraturas e em casos de osteoporose secundária.

As evidências reunidas neste estudo corroboram a importância da individualização terapêutica, considerando fatores como o risco de fratura, comorbilidades, preferências do paciente e custo-efetividade. Embora os bifosfonatos continuem a ser a primeira opção para a maioria das pacientes, o denosumabe e o romosozumabe apresentam-se como alternativas importantes em casos específicos, como a intolerância a bifosfonatos ou um elevado risco de fraturas ósseas.

É notável que o progresso das terapias biológicas na osteoporose e reflete uma tendência irreversível na medicina moderna, orientada para tratamentos cada vez mais personalizados e fundamentados em mecanismos moleculares específicos. A incorporação de biomarcadores de resposta terapêutica e a integração de dados genéticos

e clínicos poderão, no futuro, permitir uma estratificação ainda mais precisa dos doentes, maximizando os benefícios e minimizando os riscos associados ao tratamento. A educação continuada dos profissionais de saúde e a capacitação dos doentes são igualmente fundamentais para garantir o uso racional e seguro dessas novas opções terapêuticas.

Por fim, é importante salientar a necessidade de políticas públicas que promovam o acesso equitativo às terapias inovadoras, especialmente em países de baixa e média renda, onde a incidência da osteoporose está a aumentar e os recursos são limitados. A gestão da osteoporose na pós-menopausa requer, portanto, uma abordagem multidisciplinar e integrada, envolvendo não apenas o tratamento farmacológico, mas também estratégias de prevenção, educação em saúde e reabilitação. O progresso contínuo na investigação clínica e translacional será fundamental para ampliar as opções terapêuticas e otimizar os resultados clínicos, contribuindo para uma melhor qualidade de vida das mulheres afetadas por esta condição.

9 Referências Bibliográficas:

Adami, G., Pedrollo, E., Rossini, M., Fassio, A., Braga, V., Pasetto, E., Pollastri, F., Benini, C., Viapiana, O., & Gatti, D. (2024). Romosozumab added to ongoing denosumab in postmenopausal osteoporosis, a prospective observational study. *JBMR Plus*, 8(4). <https://doi.org/10.1093/jbmrpl/ziae016>

Alhazmi, H. A., & Albratty, M. (2023). Analytical Techniques for the Characterization and Quantification of Monoclonal Antibodies. *Pharmaceuticals*, 16(2), 291. <https://doi.org/10.3390/ph16020291>

Anam, A. K., & Insogna, K. (2021). Update on Osteoporosis Screening and Management. *The Medical Clinics of North America*, 105(6), 1117–1134. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.05.016>

Aselin Puthenpurail, Rathi, H., Nauli, S. M., & Ally, A. (2021). A brief synopsis of monoclonal antibody for the treatment of various groups of diseases. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(11), 14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8775886/>

Bajger, B. (2018). Osteoporosis treatment preferences and satisfaction in postmenopausal women: Denosumab compared with oral bisphosphonates. *Australian Journal of Advanced Nursing*, 35(3). <https://doi.org/10.37464/2018.353.1493>

Barbara Lais de Albuquerque, Mariana Campos Ferreira, Letícia Capote dos Santos, Carolina Aguiar Moreira, Maria Carolina Botelho Pires de Campos, Cintia Mussi Milani, Isabela Ribeiro Madalena, Flares Baratto-Filho, & Liliane Roskamp. (2023). Histomorfometria óssea: uma análise entre as técnicas com metacrilato de metila e parafina. *RSBO*, 20(1), 198–206. <https://doi.org/10.21726/rsbo.v20i1.2017>

Blake, G. M., & Fogelman, I. (2007). The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgraduate Medical Journal*, 83(982), 509–517. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.057505>

Bone, H. G., Wagman, R. B., Brandi, M. L., Brown, J. P., Chapurlat, R., Cummings, S. R., Czerwiński, E., Fahrleitner-Pammer, A., Kendler, D. L., Lippuner, K., Reginster, J.-Y., Roux, C., Malouf, J., Bradley, M. N., Daizadeh, N. S., Wang, A., Dakin, P.,

Pannacciulli, N., Dempster, D. W., & Papapoulos, S. (2017). 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(7), 513–523. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30138-9)

Briot, K., Schott, A., Sanchez, J., Chauny, J., Samama, P., & Désaméricq, G. (2021). High persistence over two years with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis in France: A prospective cohort study. *Bone*, 146, 115890. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115890>

Brown, J. P., Prince, R. L., Deal, C., Recker, R. R., Kiel, D. P., de Gregorio, L. H., Hadji, P., Hofbauer, L. C., Alvaro-Gracia, J. M., Wang, H., Austin, M., Wagman, R. B., Newmark, R., Libanati, C., San Martin, J., & Bone, H. G. (2009). Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(1), 153–161. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0809010>

Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis— 2020 update executive summary. *Endocrine Practice*, 26(5), 564–570. <https://doi.org/10.4158/gl-2020-0524>

Chen, Y., Zhu, J., Zhou, Y., Peng, J., & Wang, B. (2021). Efficacy and Safety of Denosumab in Osteoporosis or Low Bone Mineral Density Postmenopausal Women. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 588095. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.588095>

Cianferotti, L. (2022). Osteomalacia Is Not a Single Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14896. <https://doi.org/10.3390/ijms232314896>

Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. (2024). <https://www.nogg.org.uk/sites/nogg/download/NOGG-Guideline-2024.pdf?v4>

Clynes, M. A., Harvey, N. C., Curtis, E. M., Fuggle, N. R., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2020). The epidemiology of osteoporosis. *British Medical Bulletin*, 133(1), 105–117. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaa005>

- Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., Hofbauer, L. C., Lau, E., Lewiecki, E. M., Miyauchi, A., Zerbini, C. A. F., Milmont, C. E., Chen, L., Maddox, J., Meisner, P. D., Libanati, C., & Grauer, A. (2016). Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1532–1543. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607948>
- Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2016). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 27(4), 1281-1386. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>
- Cummings, S. R., San Martin, J., McClung, M. R., Siris, E. S., Eastell, R., Reid, I. R., Delmas, P., Zoog, H. B., Austin, M., Wang, A., Kutilek, S., Adami, S., Zanchetta, J., Libanati, C., Siddhanti, S., & Christiansen, C. (2009). Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 361(8), 756–765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>
- Ferrari, S., Betah, D., Feldman, R. G., Langdahl, B. L., Oates, M., Timoshanko, J., Wang, Z., & Dhaliwal, R. (2025). Romosozumab Improves Tissue Thickness–Adjusted Trabecular Bone Score in Women With Osteoporosis and Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae862>
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. da S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, 2015(421746), 1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- Gao, Y., Chen, N., Fu, Z., & Zhang, Q. (2023). Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Biomolecules*, 13(3), 483. <https://doi.org/10.3390/biom13030483>
- Gui-fang, L., Liu, C., Liang, T., Zhang, Z., Qin, Z., & Zhan, X. (2023). Predictors of osteoporotic fracture in postmenopausal women: a meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 18(1), Article 40. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-04051-6>
- Ho, W.-C., Chang, C.-C., Wu, W.-T., Lee, R.-P., Yao, T.-K., Peng, C.-H., & Yeh, K.-T. (2024). Effect of Osteoporosis Treatments on Osteoarthritis Progression in Postmenopausal Women: A Review of the Literature. *Current Rheumatology Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01139-8>
- Hsu, S.-H., Chen, L.-R., & Chen, K.-H. (2024). Primary osteoporosis induced by androgen and estrogen deficiency: The molecular and cellular perspective on

pathophysiological mechanisms and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), Article 12139. <https://doi.org/10.3390/ijms252212139>

International Osteoporosis Foundation. (2021). Key statistic for Europe International Osteoporosis Foundation. <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/key-statistic-for-europe>

Jiang, Q., Zhang, F., Zhu, B., Zhang, H., Han, L., & Liu, X. (2021). Comparative efficacy between monoclonal antibodies and conventional drugs in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(2), 1693–1702. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1294>

Kanis, J. A. (2002). Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet*, 359(9321), 1929–1936. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08761-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08761-5)

Kendler, D. L., Cosman, F., Stad, R. K., & Ferrari, S. (2021). Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 39(1), 58–74. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01936-y>

Kendler, D. L., McClung, M. R., Freemantle, N., M. Lillestol, Moffett, A. H., Borenstein, J., S. Satram-Hoang, Yang, Y.-C., Kaur, P., D. Macarios, & S. Siddhanti. (2010). Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporosis International*, 22(6), 1725–1735. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1378-z>

Kenkre, J., & Bassett, J. (2018). The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 55(3), 308–327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>

Yang, M., Zhang, C., Zhang, M., & Zhao, Y. (2021). *Current advances in osteoporosis: Molecular basis and therapeutic strategies*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(6), 1390. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10815>

Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Calcitonin: current concepts and differential diagnosis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2022;13. doi:[10.1177/20420188221099344](https://doi.org/10.1177/20420188221099344)

Kopiczko, A. (2019). Bone mineral density in old age: the influence of age at menarche, menopause status and habitual past and present physical activity. *Archives of Medical Science*. 16(3):657-665 <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.81314>

- Krupa, K., Parmar, M., & Delo, L. F. (2022). *Romozosumab*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585139/>
- Lane, N. E., Betah, D., Deignan, C., Oates, M., Wang, Z., Timoshanko, J., Khan, A. A., & Binkley, N. (2023). Effect of Romozosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Knee Osteoarthritis: Results From a Substudy of a Phase 3 Clinical Trial. *ACR Open Rheumatology*, 6(1), 43–51. <https://doi.org/10.1002/acr2.11619>
- Kuril, A. K., Manchuri, K. M., & Anand, S. P. (2024). Emerging Protein and peptide therapeutics for Osteoporosis: Advances in anabolic and catabolic treatments. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 36(11), 85–102. <https://doi.org/10.9734/jpri/2024/v36i117603>
- Langdahl, B. L. (2020). Overview of treatment approaches to osteoporosis. *British Journal of Pharmacology*, 178(9). <https://doi.org/10.1111/bph.15024>
- Langdahl, B. L., Libanati, C., Crittenden, D. B., Bolognese, M. A., Brown, J. P., Daizadeh, N. S., Dokoupilova, E., Engelke, K., Finkelstein, J. S., Genant, H. K., Goemaere, S., Hyldstrup, L., Jodar-Gimeno, E., Keaveny, T. M., Kendler, D., Lakatos, P., Maddox, J., Malouf, J., Massari, F. E., & Molina, J. F. (2017). Romozosumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10102), 1585–1594. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31613-6)
- Lewiecki, E. M., Blicharski, T., Goemaere, S., Lippuner, K., Meisner, P. D., Miller, P. D., Miyauchi, A., Maddox, J., Chen, L., & Horlait, S. (2018). A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romozosumab in Men With Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(9), 3183–3193. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02163>
- Li, N., Cornelissen, D., Silverman, S., Pinto, D., Si, L., Kremer, I., Bours, S., de Bot, R., Boonen, A., Evers, S., van den Bergh, J., Reginster, J.-Y., & Hiligsmann, M. (2020). An Updated Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Drugs for Osteoporosis. *Pharmacoeconomics*, 39(2), 181–209. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00965-9>
- Qaseem, A., Hicks, L. A., Etzeandia-Ikobaltzeta, I., Shamliyan, T., & Cooney, T. G. (2023). Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent

fractures in adults: a living clinical guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 176(2), 224–238. <https://doi.org/10.7326/m22-1034>

Mohapatra, S., & Juan, H. S. (2008). Designer monoclonal antibodies as drugs: the state of the art. *Expert Review of Clinical Immunology*, 4(3), 305–307. <https://doi.org/10.1586/1744666X.4.3.305>

Møller, A. M. J., Delaissé, J.-M., Olesen, J. B., Madsen, J. S., Canto, L. M., Bechmann, T., Rogatto, S. R., & Søe, K. (2020). Aging and menopause reprogram osteoclast precursors for aggressive bone resorption. *Bone Research*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0102-7>

Mosch, R., & Guchelaar, H.-J. (2022). Immunogenicity of Monoclonal Antibodies and the Potential Use of HLA Haplotypes to Predict Vulnerable Patients. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.885672>

Hajifathali, A., Ahmadi, M., & Rezaei, N. (2022). *Immune system and osteoporosis. International Journal of Public Health*, 51(7), 10084. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i7.10084>

Noble, J. A., McKenna, M. J., & Crowley, R. K. (2021). Should denosumab treatment for osteoporosis be continued indefinitely? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12, 204201882110100. <https://doi.org/10.1177/20420188211010052>

Nyruz Ramadan Elahmer, Sok Kuan Wong, Mohamed, N., Alias, E., Chin, K.-Y., & Muhammad, N. (2024). Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies in Osteoporosis: A Comprehensive Review. *Biomedicines*, 12(8), 1635–1635. <https://doi.org/10.3390/biomedicines120816357>

Okubo, N., Matsui, S., Matsumoto, T., Sugimoto, T., Takayuki Hosoi, Taisuke Osakabe, Watanabe, K., Takami, H., Shiraki, M., & Nakamura, T. (2020). Relationship Between Bone Mineral Density and Risk of Vertebral Fractures with Denosumab Treatment in Japanese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 107(6), 559–566. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00750-y>

Prolia (denosumab) FDA Approval History. (n.d.). Drugs.com. <https://www.drugs.com/history/prolia.html>

Raggatt, L. J., & Partridge, N. C. (2010). Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *Journal of Biological Chemistry*, 285(33), 25103–25108. <https://doi.org/10.1074/jbc.r109.041087>

Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano. (n.d.).

https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Prolia_denosumab_Parecernet_INDEFERIDO.pdf/c84b56ee-c07a-49db-87aa-a81c26a93503?version=1.0

Rodrigues, A. M., Canhão, H., Marques, A., Ambrósio, C., Borges, J., Coelho, P., Costa, L., Fernandes, S., Gonçalves, I., Gonçalves, M., Guerra, M., Marques, M. L., Pimenta, S., Pinto, P., Sequeira, G., Simões, E., Teixeira, L., Vaz, C., Vieira-Sousa, E., & Vieira, R. (2018). Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis - 2018 update. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 43(1), 10–31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602163/>

Romosozumab. (n.d.). Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11866>

Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., Karaplis, A. C., Lorentzon, M., Thomas, T., Maddox, J., Fan, M., Meisner, P. D., & Grauer, A. (2017). Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1417–1427. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708322>

Sadeghalvad, M., & Rezaei, N. (2021). Introduction on Monoclonal Antibodies. In IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/77035>

Sampson, H. W. (2002). Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 26(4), 292–298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875040/>

Schini, M., Vilaca, T., Gossiel, F., Salam, S., & Eastell, R. (2022). Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocrine Reviews*, 44(3). <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac031>

Scott, L. J. (2014). Denosumab: A Review of its Use in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Drugs & Aging*, 31(7), 555–576. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0191-3>

Sobh, M. M., Abdalbary, M., Elnagar, S., Nagy, E., Elshabrawy, N., Abdelsalam, M., Asadipooya, K., & El-Husseini, A. (2022). Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2382. <https://doi.org/10.3390/jcm11092382>

Sudha Amarnath, Kumar, V., & Das, S. (2023). Classification of Osteoporosis. *Indian Journal of Orthopaedics*, 57(S1), 49–54. <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01058-3>

Sugimoto, T., Matsumoto, T., Hosoi, T., Miki, T., Gorai, I., Yoshikawa, H., Tanaka, Y., Tanaka, S., Fukunaga, M., Sone, T., Nakano, T., Ito, M., Matsui, S., Yoneda, T., Takami, H., Watanabe, K., Osakabe, T., Okubo, N., Shiraki, M., & Nakamura, T. (2014). Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporosis International*, 26(2), 765–774. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2964-2>

Thapa, S., Nandy, A., & Rendina-Ruedy, E. (2022). Endocrinal metabolic regulation on the skeletal system in post-menopausal women. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1052429>

Jayusman, P. A., Nasruddin, N. S., Baharin, B., Ibrahim, N. ‘., Hairi, H. A., & Shuid, A. N. (2023). Overview on postmenopausal osteoporosis and periodontitis: The therapeutic potential of phytoestrogens against alveolar bone loss. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1120457>

Wan, Y., Zeng, F., Tan, H., Lu, Y., Zhang, Y., Zhao, L., & You, R. (2022). Cost-effectiveness analyses of denosumab for osteoporosis: a systematic review. *Osteoporosis International*, 33(5), 979–1015. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06268-9>

Wang, D., Li, L., Wen, Z., & Wang, G. (2023). Romosozumab in osteoporosis: yesterday, today and tomorrow. *Journal of Translational Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04563-z>

Wang, W-Y., Chen, L-H., Ma, W-J., & You, R-X. (2023). Drug efficacy and safety of denosumab, teriparatide, zoledronic acid, and ibandronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PubMed*, 27(17), 8253–8268. https://doi.org/10.26355/eurrev_202309_33586

Yang, J., Guo, X., Cui, Z., Guo, H., & Dong, J. (2024b). Efficacy and safety of denosumab and teriparatide versus oral bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1431676>

- Yong, E., & Logan, S. (2021). Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Medical Journal*, 62(4), 159–166. <https://doi.org/10.11622/smedj.2021036>
- Yu, G., Tong, S., Liu, J., Wan, Y., Wan, M., Li, S., & You, R. (2022). A systematic review of cost-effectiveness analyses of sequential treatment for osteoporosis. *Osteoporosis International*, 34(4), 641–658. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06626-1>
- Yuan, C. Z., Liang, Y., Zhu, K., & Xie, W. (2023). Clinical efficacy of denosumab, teriparatide, and oral bisphosphonates in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03920-4>
- EMA. (2018, September 17). Prolia. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia>
- Al-Akchar, M., & Siddique, M. S. (2022, December 26). *Long QT syndrome*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441860/>
- Malik, B., & Ghatol, A. (2023, June 26). *Understanding How Monoclonal Antibodies Work*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572118/>
- Ganesan, K., Bansal, P., Goyal, A., & Roane, D. (2023, July 3). *Bisphosphonate*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/>