

# Bisfosfonatos a longo prazo

Dr. Dalisbor Marcelo Weber Silva

Graduação, Residência e Mestrado em Medicina Interna: UFPR

Especialização em Endocrinologia e Metabologia: FMUSP

Fellow em Endocrinologia: CHU - Bordeaux - FR

Professor da Faculdade de Medicina - UNIVILLE

[dalisbor.endocrino@gmail.com](mailto:dalisbor.endocrino@gmail.com)



# Potenciais Conflitos de Interesse

(RDC 96/2008 da ANVISA, Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina)

Board: Mantecorp

Speaker: AstraZeneca, Lilly, MSD, NovoNordisk

Congresso: Mantecorp, Lilly

---

Nenhum conflito potencial interfere no conteúdo dessa apresentação,  
cujo teor é estritamente baseado na literatura atualizada

Qual a preocupação do  
uso de bisfosfonatos  
(BPs) a longo prazo?



# Osteonecrose de Mandíbula (ONM)



## ASBMR:

**“a presença de uma área de osso exposto na cavidade oral que não cicatriza dentro de 8 semanas de tratamento apropriado, em um paciente que recebe atualmente ou que tenha sido exposto a um BP e não sofreu radiação para a região craniofacial”.**

# Osteonecrose de Mandíbula (ONM)



- Risco em BP oral é de 1:10.000 a 1:100.000 pacientes-anos
- Relação causal com o uso de BP não está bem estabelecida
- Não está claro se parar a terapia antes de procedimento invasivo oral é útil, mas é razoável esperar quando houver procedimento eletivo

# Fraturas típicas de quadril

Fratura do colo do fêmur



Fratura intertrocantérica



# Fraturas atípicas de fêmur

Diagnóstico requer 4 dos seguintes 5 Sinais Maiores



Mesmo paciente  
FAF completa  
5 meses depois  
FAF incompleta  
Imagem de CT

1. Espessamento periosteal ou endosteal localizado no cortex lateral cortex no sítio de fratura (“beaking”)
2. Fraturas incompletas envolvem somente o cortex lateral; frauras completas estendem-se através de ambos os cortex, frequentemente com espícula medial
3. Linha de fratura se origina no cortex lateral, é substancialmente transverso e pode se tornar oblíqua
4. Não-cominutiva ou minimamente cominutiva
5. Associada com trauma mínimo ou nenhum

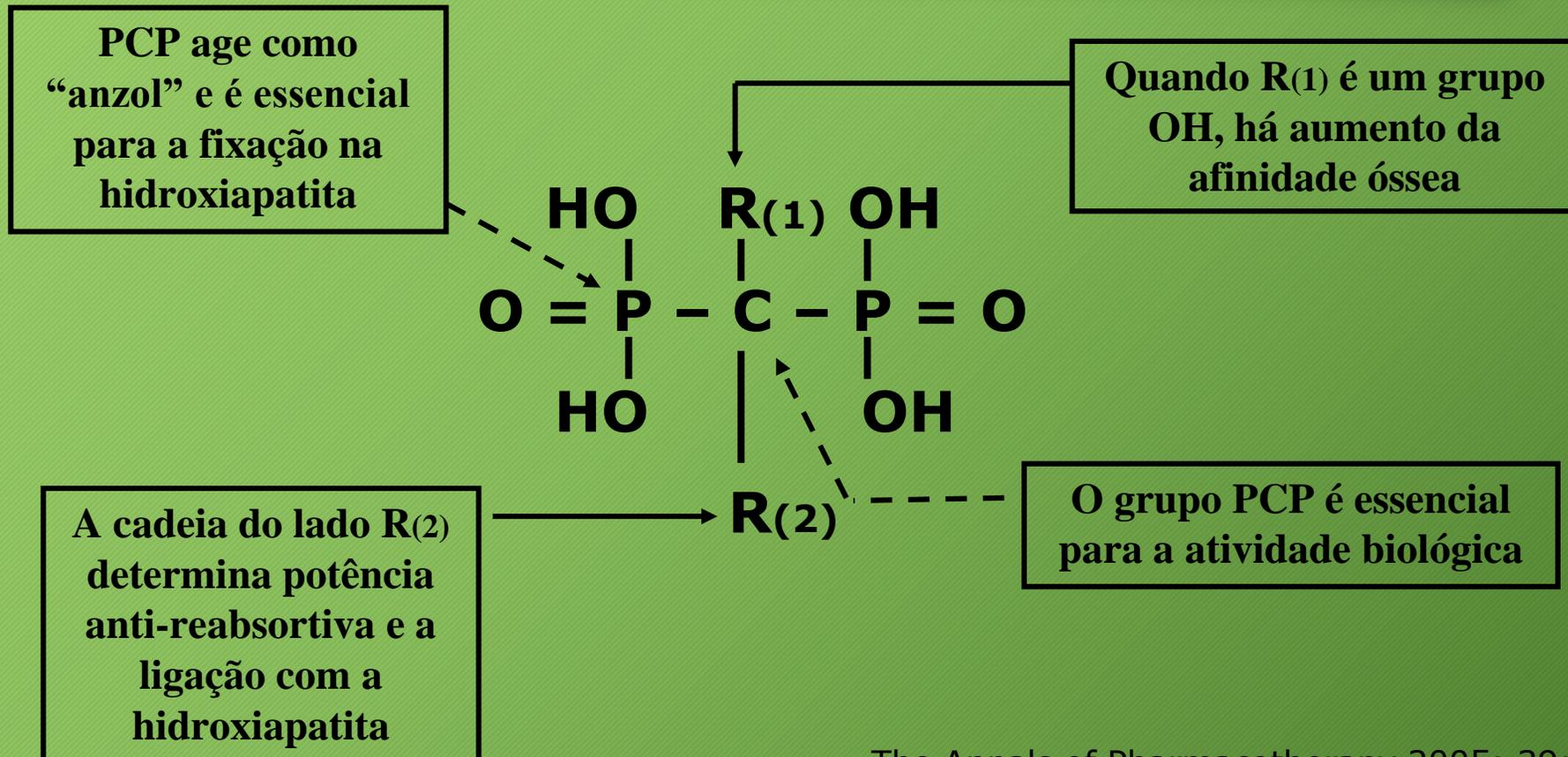


Mesmo paciente  
FAF completa  
24 horas depois

# Incidência de FA em usuários de bisfosfonatos

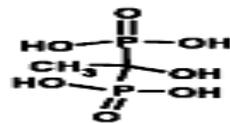
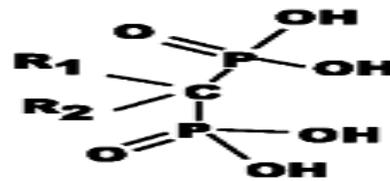
- Estimativas de relato maiores (séries de casos)
  - 1-3% após 3-5 anos em pctes altamente aderentes<sup>1, 2</sup>
- Estimativas em populações<sup>3,4</sup>
  - 0.01% após 3 anos,
  - 0.1% após 10 anos
- Assumindo que todas as fraturas atípicas são causadas por BFs (**elas não são!**)
  - 15-100 fraturas típicas de quadril osteoporóticas podem ser prevenidas para cada fratura atípica causada por BFs <sup>3, 4</sup>
  - “Pacientes com risco para fraturas osteoporóticas não devem ser desencorajados a iniciarem BFs”... mas “o risco de FAF pode ser levado em consideração quando se continua BFs por mais de 5 anos” <sup>5</sup>

# Desenvolvimento dos bisfosfonatos



# Estrutura química

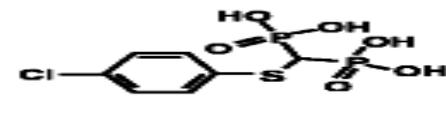
## Não-Aminados



Etidronate

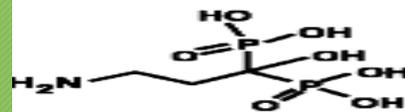


Clodronate

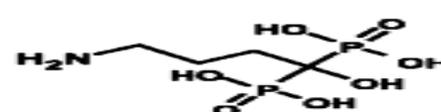


Tiludronate

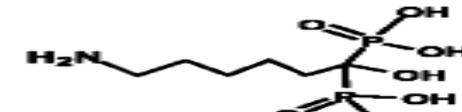
## Alquil-Aminados



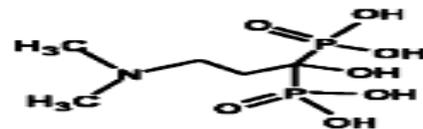
Pamidronate



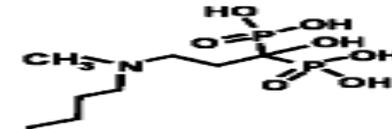
Alendronate



Neridronate

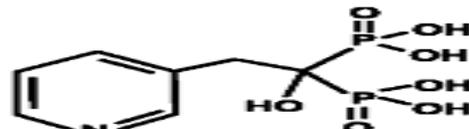


Olpadronate

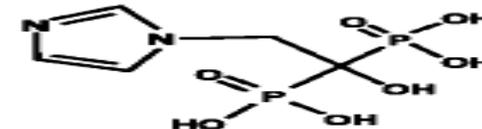


Ibandronate

## Amino heterocíclicos

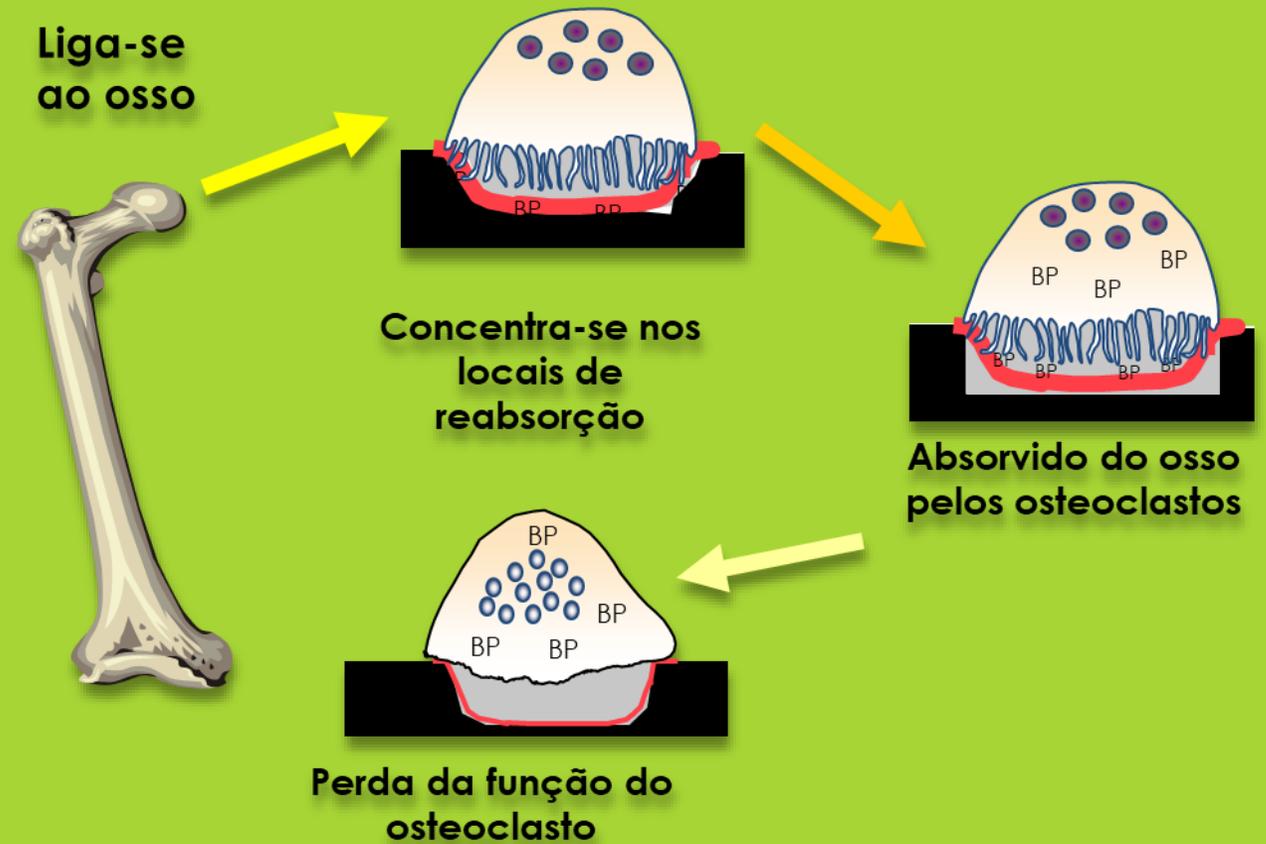


Risedronate



Zoledronate

# Mecanismo de Ação



# Bisfosfonatos nitrogenados

Metabólitos intermediários desta via são necessários para o acoplamento de proteínas reguladoras chaves à membrana celular

Inibe a Farnesil  
pirofosfato sintetase

Mevalonate pyrophosphate

Isopentenyl pyrophosphate

Com a perda deste mecanismo, os osteoclastos tornam-se incapazes de reabsorver e morrem (apoptose)

Ubiquinona

# Bisfosfonatos não nitrogenados

São metabolizados para formar análogos de ATP

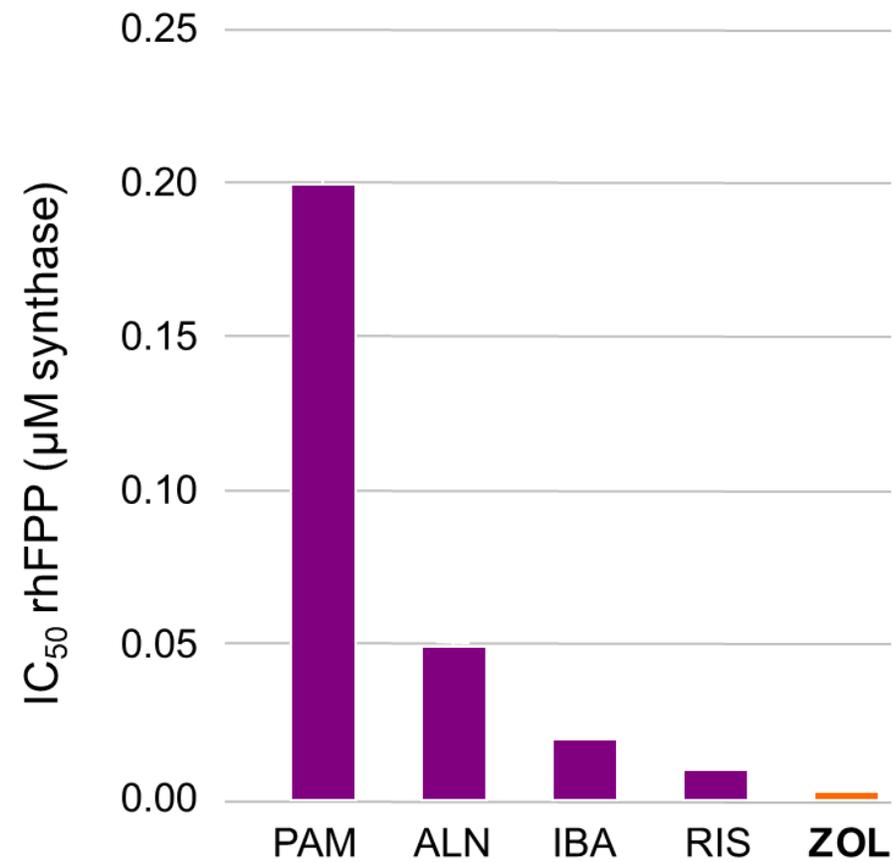


Inibem a enzima ADP/ATP translocase no mitocôndria



Resulta em apoptose do osteoclasto

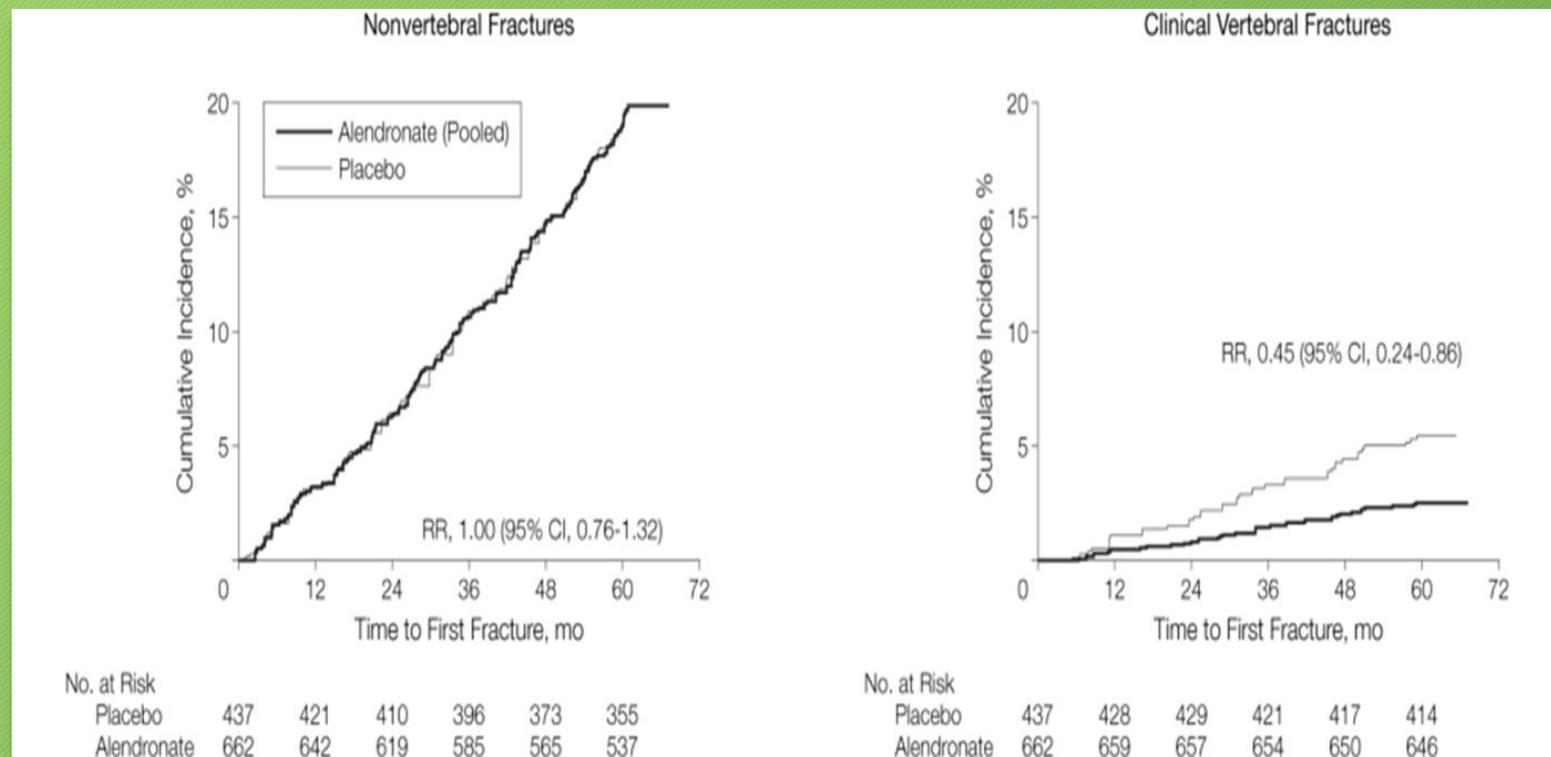
# Potência para inibir a FPP sintetase



Dunford JE, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:235-242.

# Bisfosfonatos: Por quanto tempo tratar?

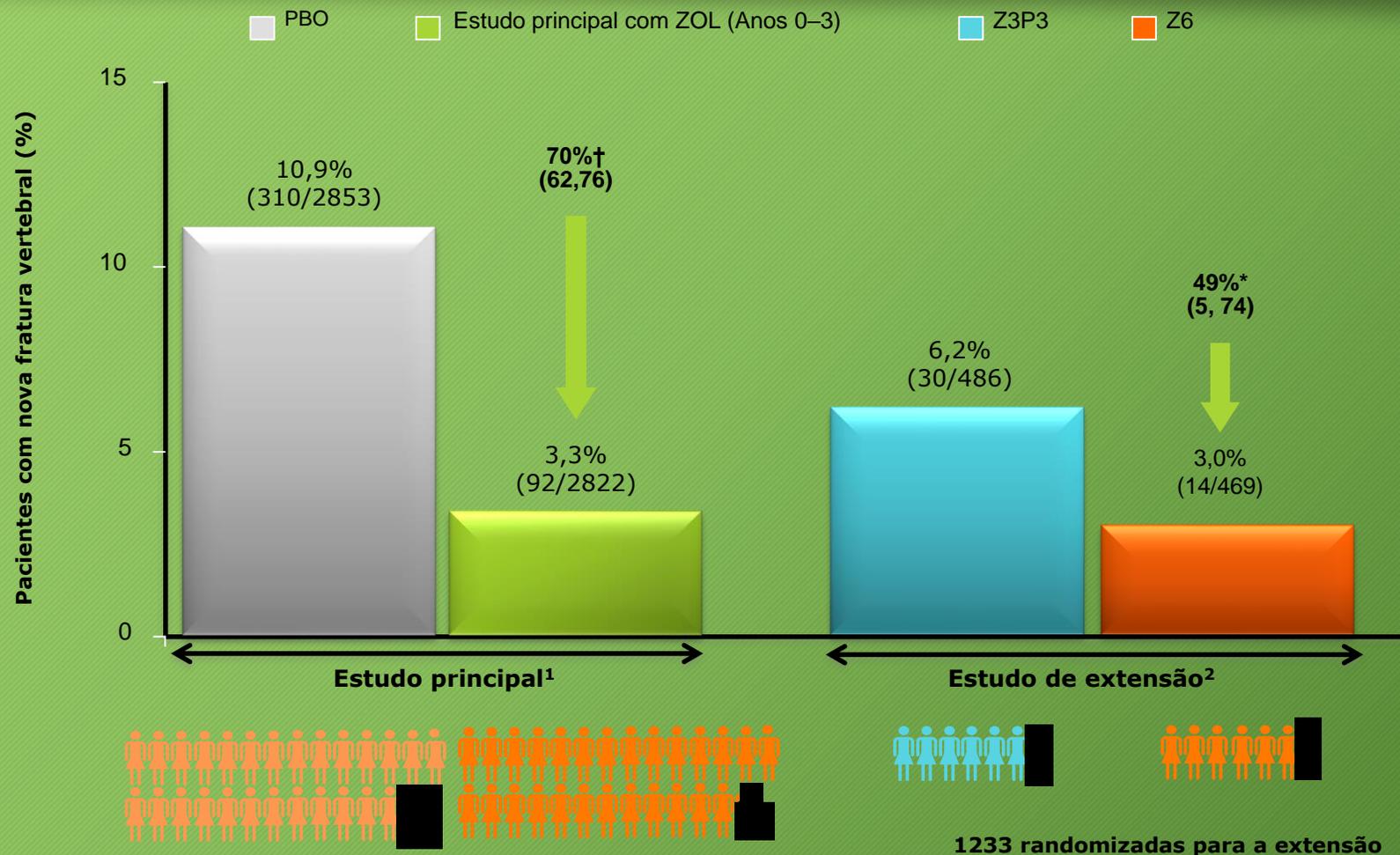
- Eficácia comprovada por 10 anos
  - Pacientes tratadas com alendronato
    - *Bone HG et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:1189-99*
- Eficácia comprovada por 7 anos
  - Pacientes tratadas com risedronato
    - *Mellstrom DD et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75: 462-8*
- Eficácia comprovada por 9 anos
  - Pacientes tratadas com ácido zoledrônico
    - *Black DM et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2012; 27(2): 243-54*



# Efeitos da descontinuação de alendronato após 5 anos de tratamento

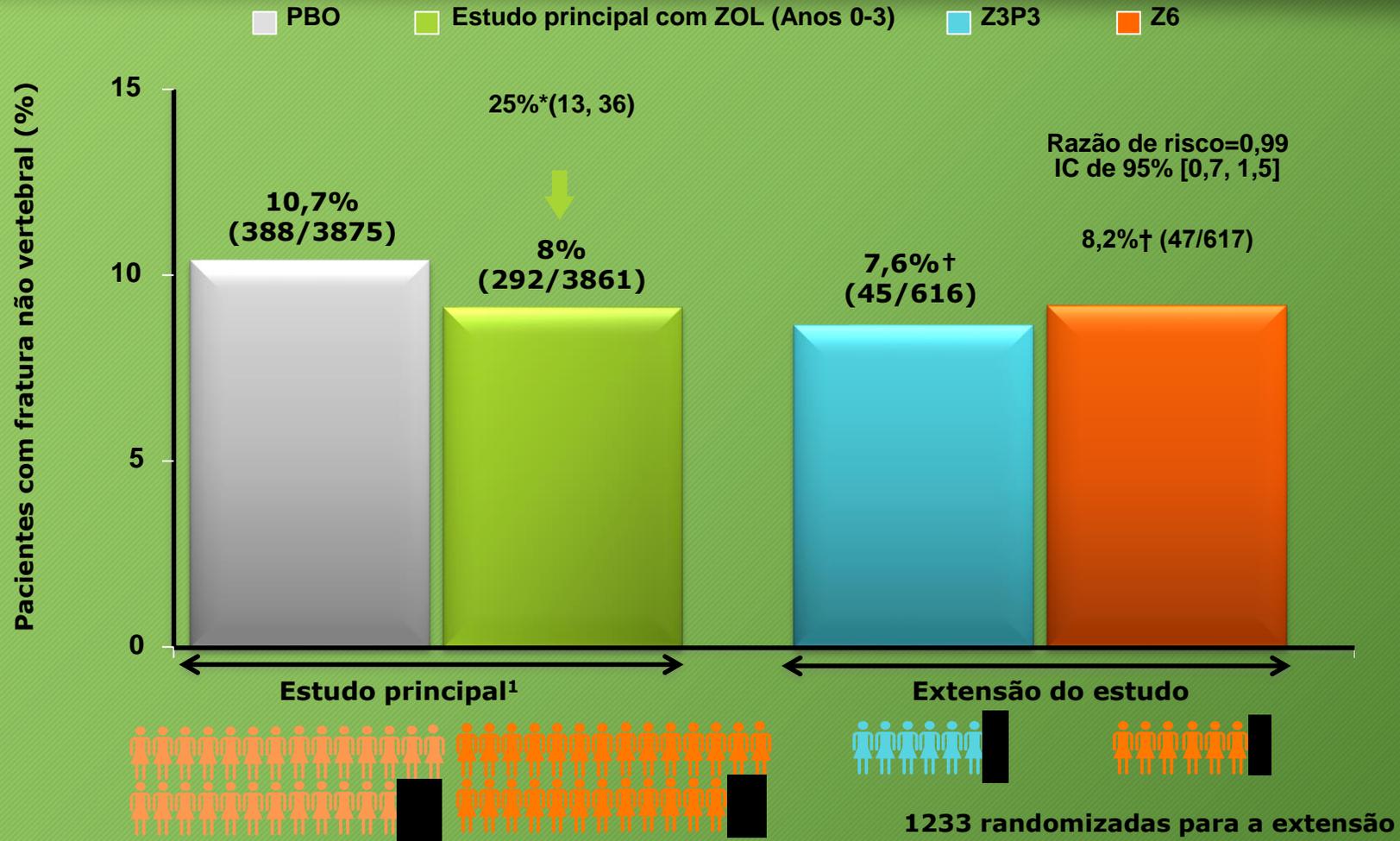
# Descontinuação do Tratamento ZOL: Fraturas vertebrais morfométricas

Black, DM; Reid, IR; Boonen, S; et al. Journal of Bone and Mineral Research, 2012. Vol. 27( 2): 243–254.



# Descontinuação do Tratamento ZOL: Fraturas não vertebrais

Black, DM; Reid, IR; Boonen, S; et al. Journal of Bone and Mineral Research, 2012. Vol. 27( 2): 243–254.



# ASBMR TASK FORCE 2014 - Recomendação

Mulher na pós-menopausa em tratamento com bisfosfonato oral ( $\geq 5$  anos) ou endovenoso ( $\geq 3$  anos), porém menos de 10 anos

Fratura de fêmur, vertebral ou múltipla antes ou durante o tratamento

Sim

Não

Continuar bisfosfonato ou trocar por droga alternativa. Reavaliar a cada 2-3 anos

T-escore fêmur  $\leq -2.5$   
ou  
Alto risco de fratura (FRAX)

Sim

Não

Continuar bisfosfonato por até 10 anos ou trocar por droga alternativa. Reavaliar a cada 2-3 anos

Considerar feriado do tratamento. Reavaliar a cada 2-3 anos.

Obrigado!  
dalisbor.endocrino@gmail.com



# Osteoporose: terapia sequencial ou combinada

Dr. Dalisbor Marcelo Weber Silva

Graduação, Residência e Mestrado em Medicina Interna: UFPR

Especialização em Endocrinologia e Metabologia: FMUSP

Fellow em Endocrinologia: CHU - Bordeaux - FR

Professor da Faculdade de Medicina - UNIVILLE

[dalisbor.endocrino@gmail.com](mailto:dalisbor.endocrino@gmail.com)



# Potenciais Conflitos de Interesse

(RDC 96/2008 da ANVISA, Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina)

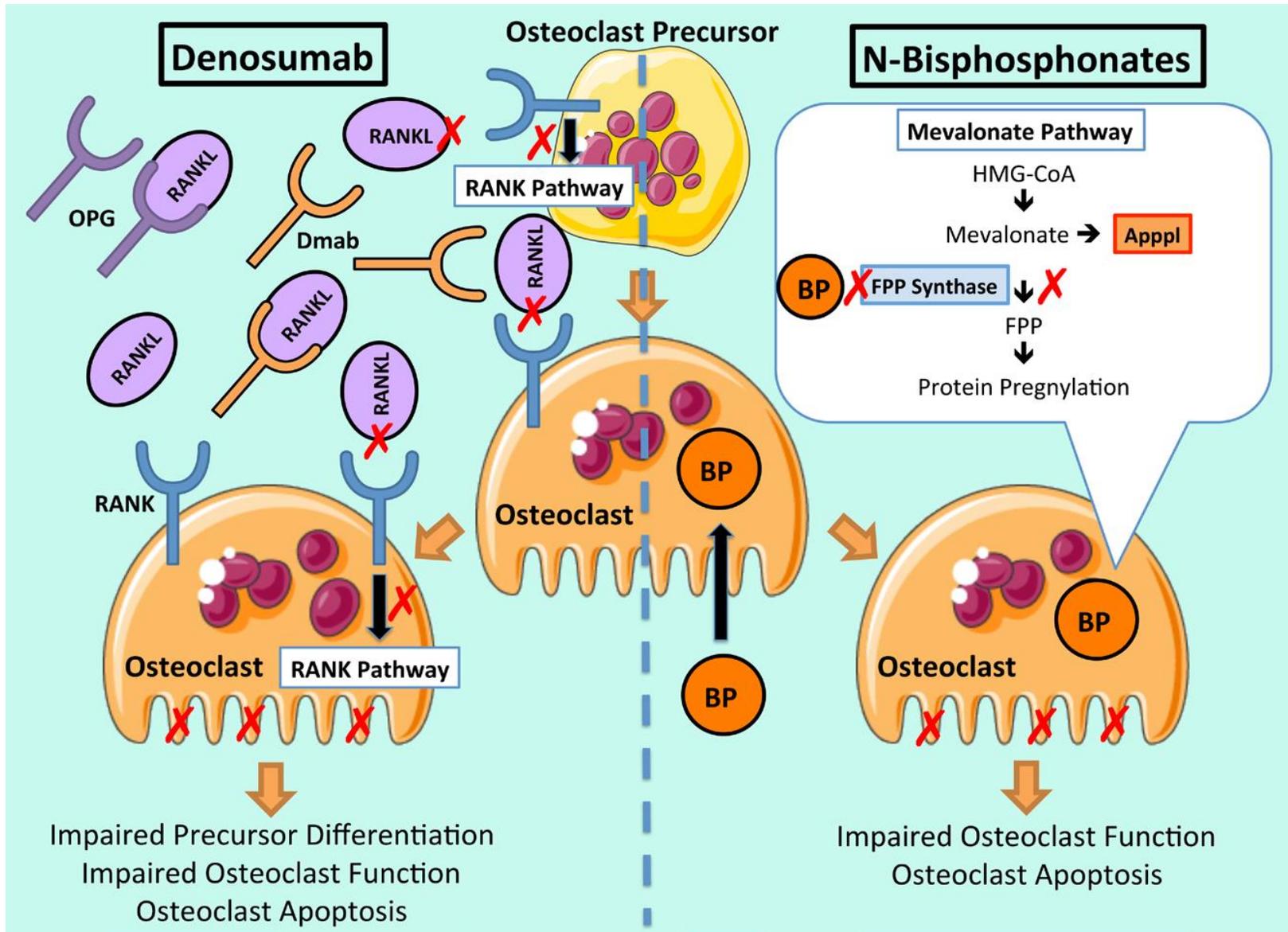
Board: Mantecorp

Speaker: AstraZeneca, Lilly, MSD, NovoNordisk

Congresso: Mantecorp, Lilly

---

Nenhum conflito potencial interfere no conteúdo dessa apresentação,  
cujo teor é estritamente baseado na literatura atualizada



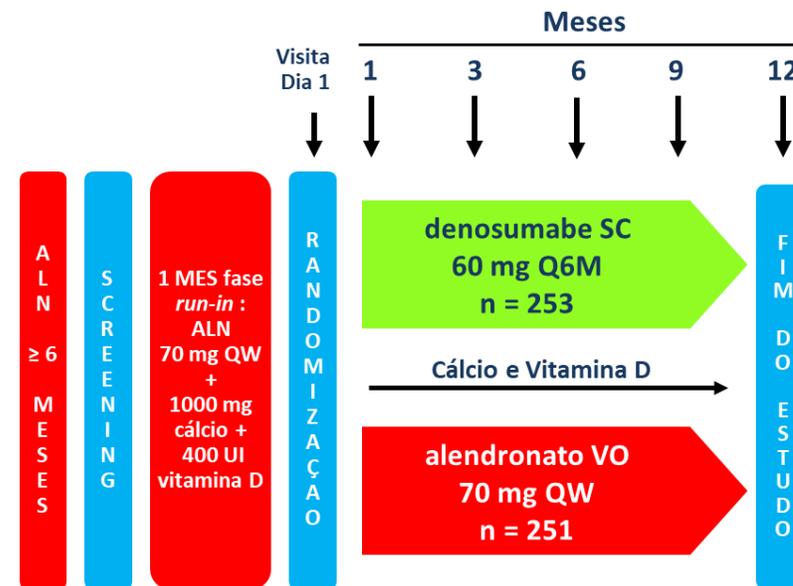
# Bisfosfonato para Denosumabe

Quando fazer?

- quando o *drug Holiday* não é considerado seguro depois de 3-5 anos em BPs (T-score de quadril permanece  $<-2,5$ )
- ou ainda há alto risco de fratura
- ou em pacientes com fratura osteoporótica importante anterior
- ou pacientes que experimentam uma ou mais novas fraturas de baixa energia durante o tratamento
- ou em osteoporose secundária a doenças crônicas ou medicamentos (por exemplo, glicocorticoides)

## Bisfosfonatos para Denosumabe

# Alendronato / Denosumabe Desenho do Estudo Fase III: STAND Trial



## População do Estudo

- 504 mulheres PM previamente tratadas com alendronato 70 mg QW ou equivalente por  $\geq 6$  meses
- T-score  $\leq -2,0$  e  $\geq -4,0$  na coluna lombar ou fêmur total

## Desfecho Primário

- Mudança na DMO no fêmur total aos 12 meses

## Desfecho Secundário

- Mudança na DMO da Coluna Lombar aos 12 meses
- Mudança no CTX aos 3 meses

ALN = alendronato; QW = 1x/semana; SC = subcutâneo; Q6M = 1x/6 meses;  
VO = via oral; DMO = densidade mineral óssea; CTX-I = C-telopeptídeo tipo 1

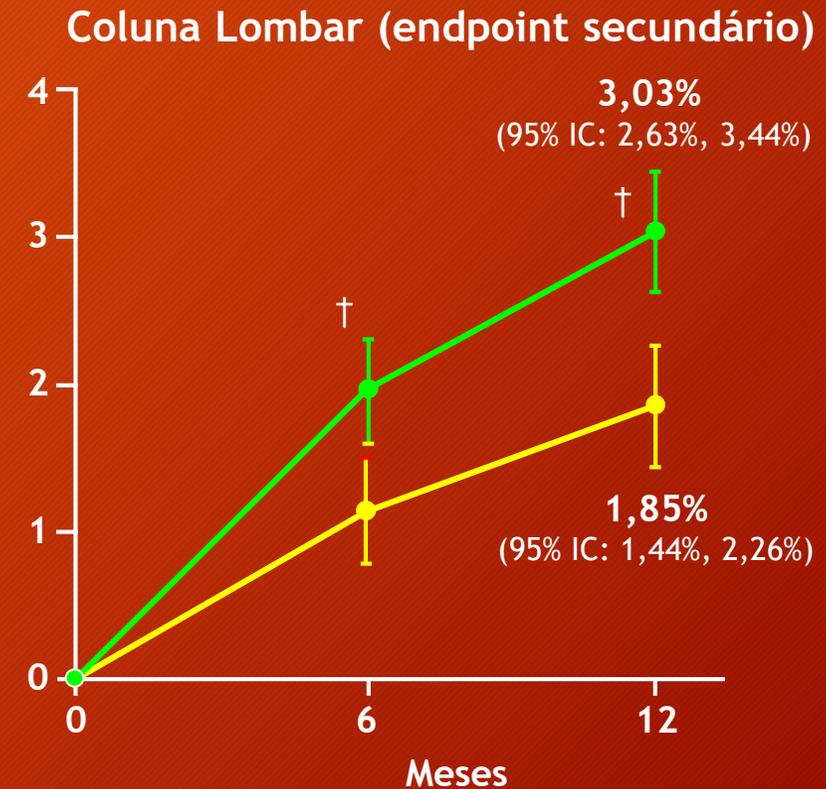
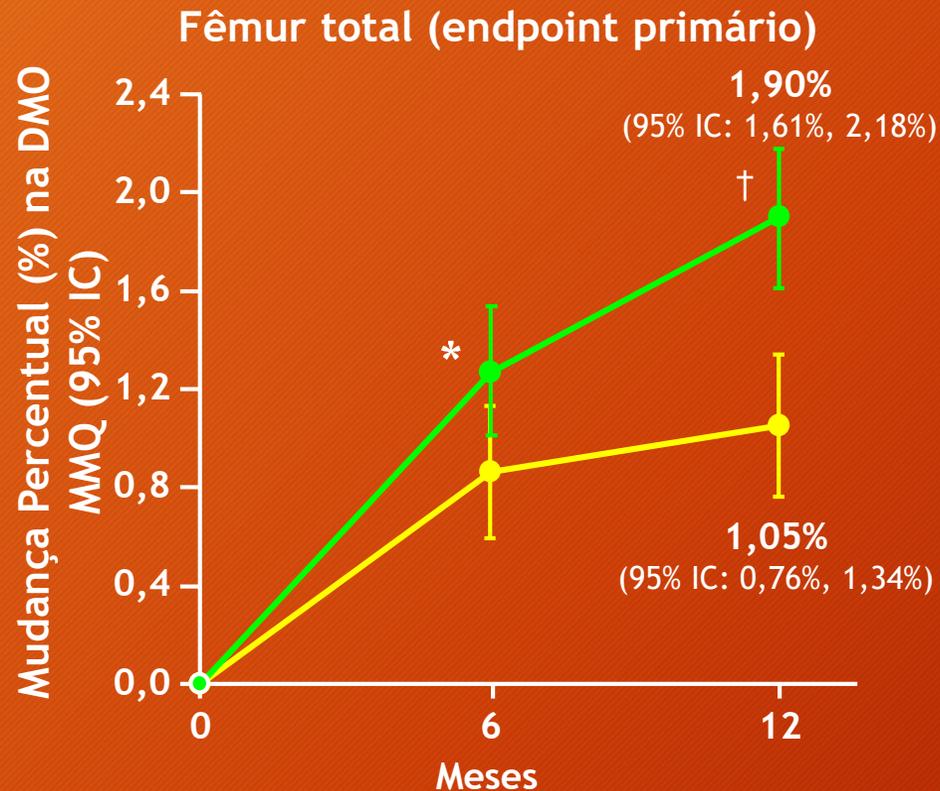
KENDLER, DL. et al. J Bone Miner Res, 25(1): 72-81, 2010

# Efeitos do Tratamento na DMO com 12 meses

## Fase III: STAND Trial

● alendronato 70 mg QW (n = 241)

● denosumabe 60 mg Q6M (n = 246)



n = número de pacientes que tiveram uma avaliação inicial e  $\geq 1$  avaliação posterior.

\* $P < 0,05$ ; † $P < 0,01$ ,

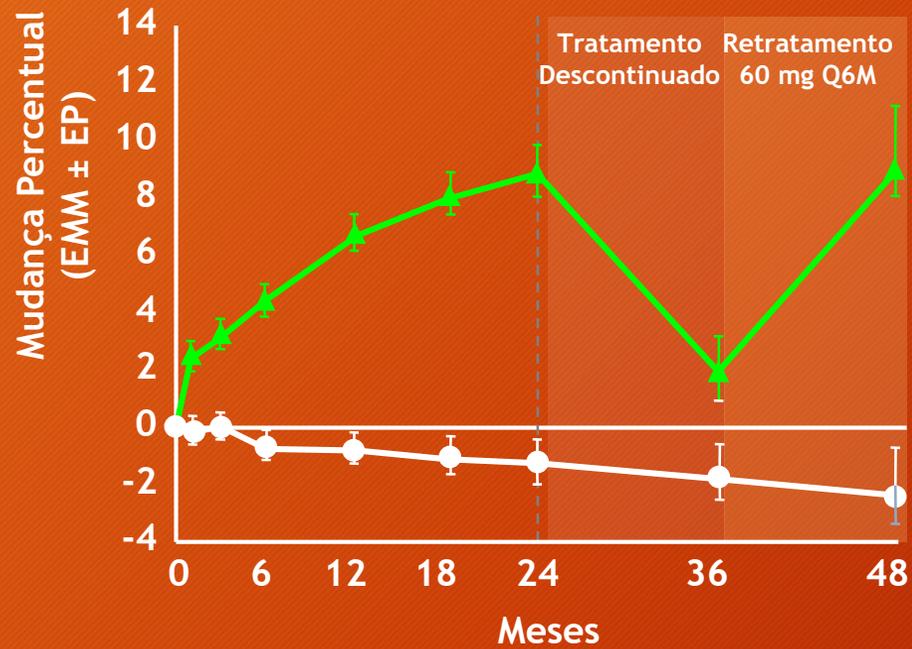
IC = intervalo de confiança

# Denosumabe para Bisfosfonato

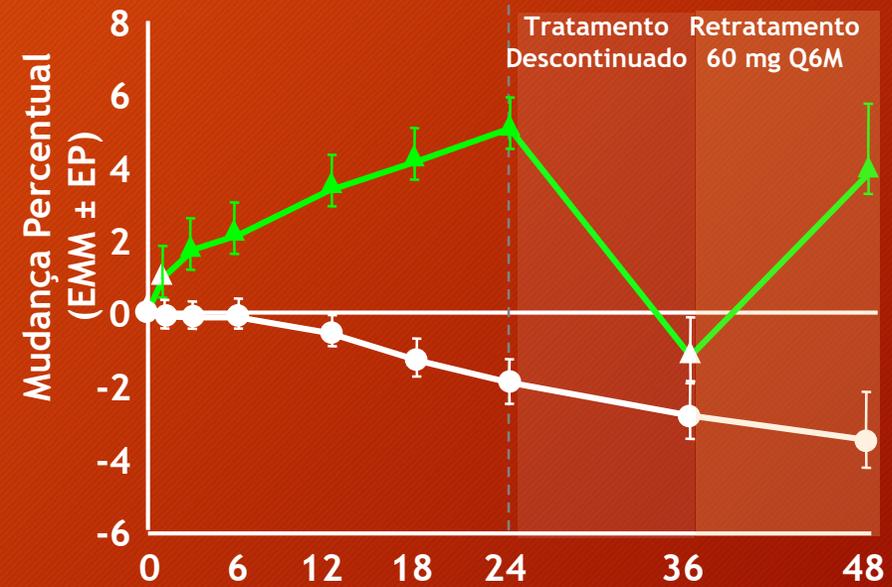
Quando fazer?

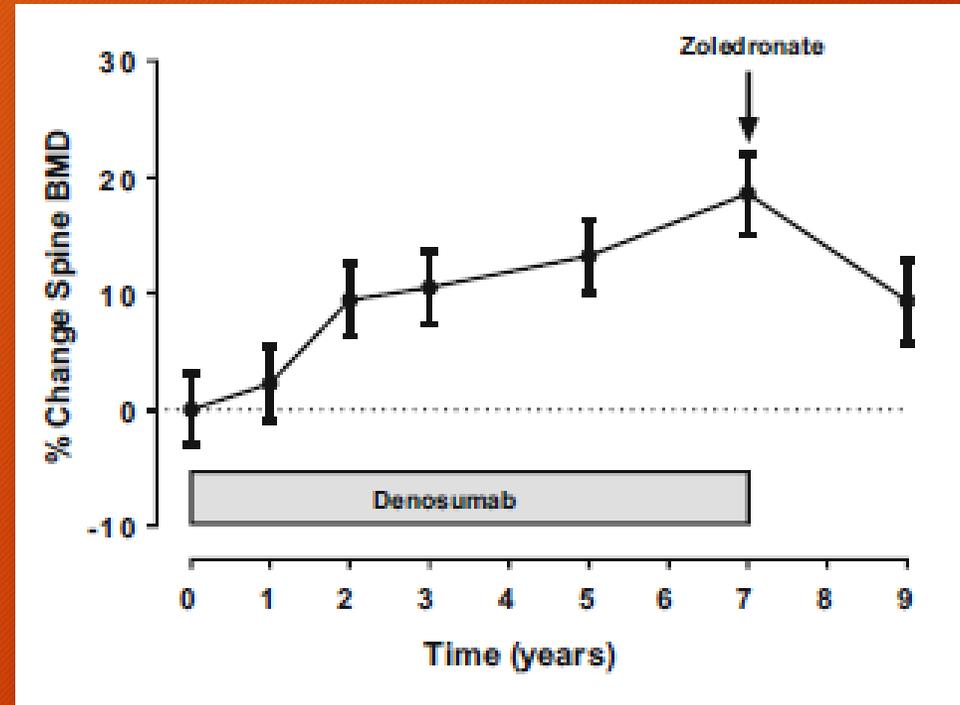
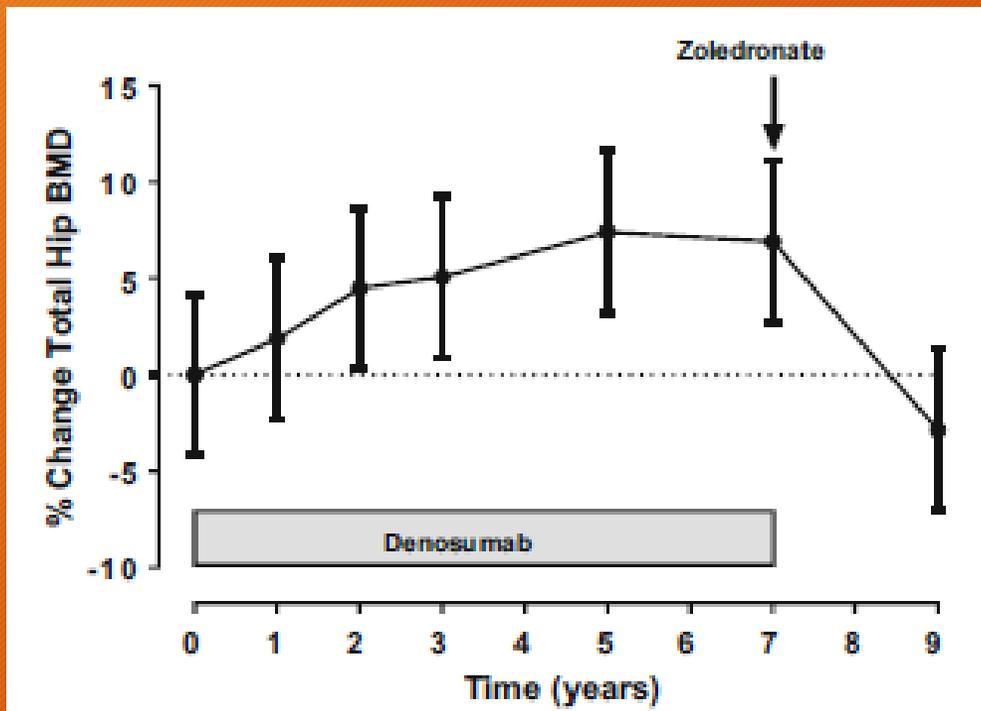
# Denosumabe - retratamento

Coluna Lombar



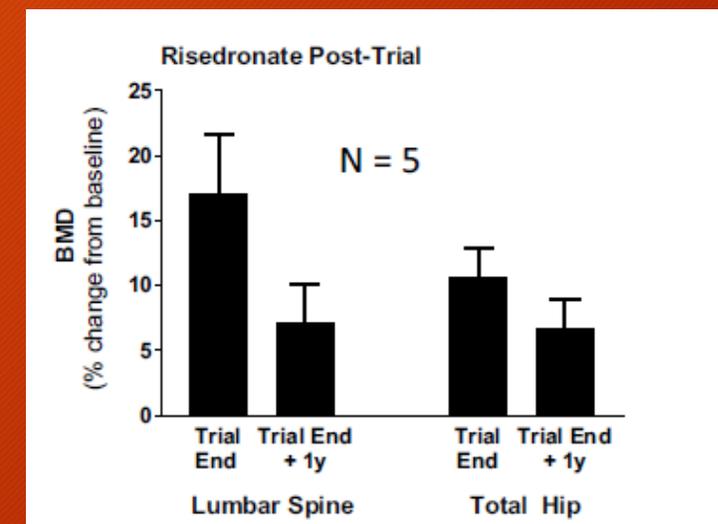
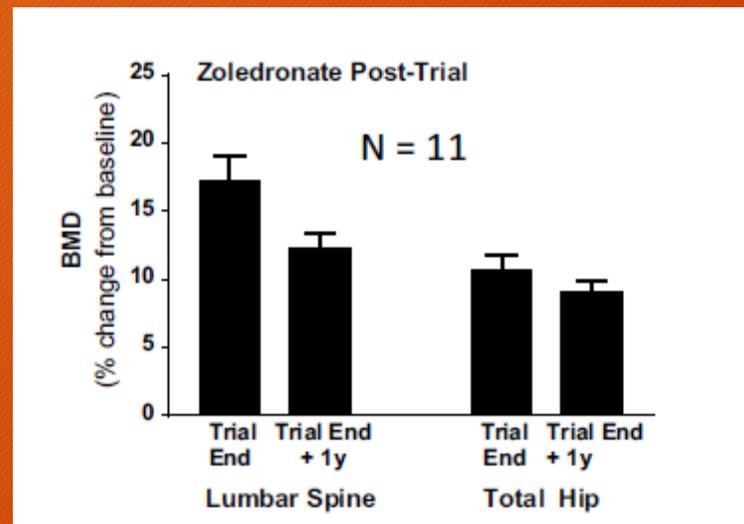
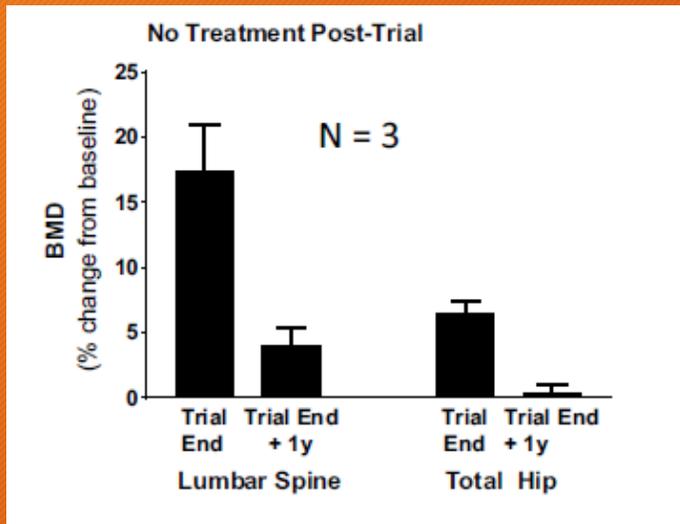
Fêmur Total





# Denosumabe para Ác Zoledrônico

6 pacientes após  
Estudo FREEDOM  
(7 anos de Dmb)

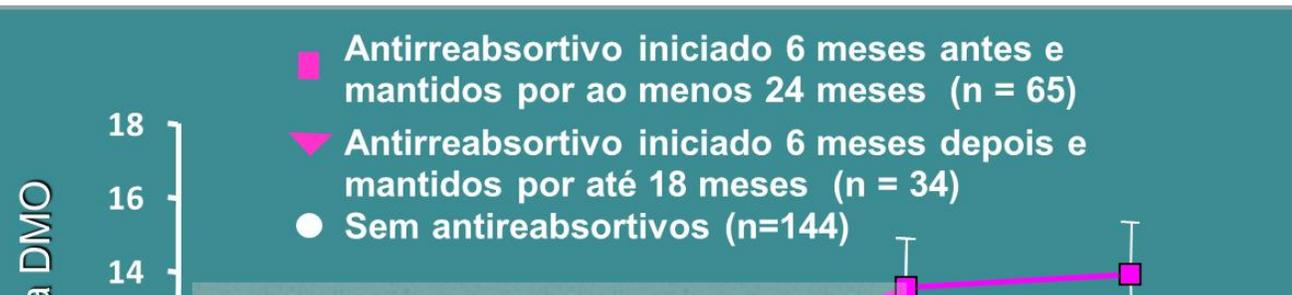


# Romosozumabe / Denosumabe para Bisfosfonatos

1 ano Romosozumabe  
2 anos Denosumabe  
Bisfosfonatos

Após Teriparatida?

## SEGUIMENTO APÓS OS 24 MESES DE USO DE TERIPARATIDA



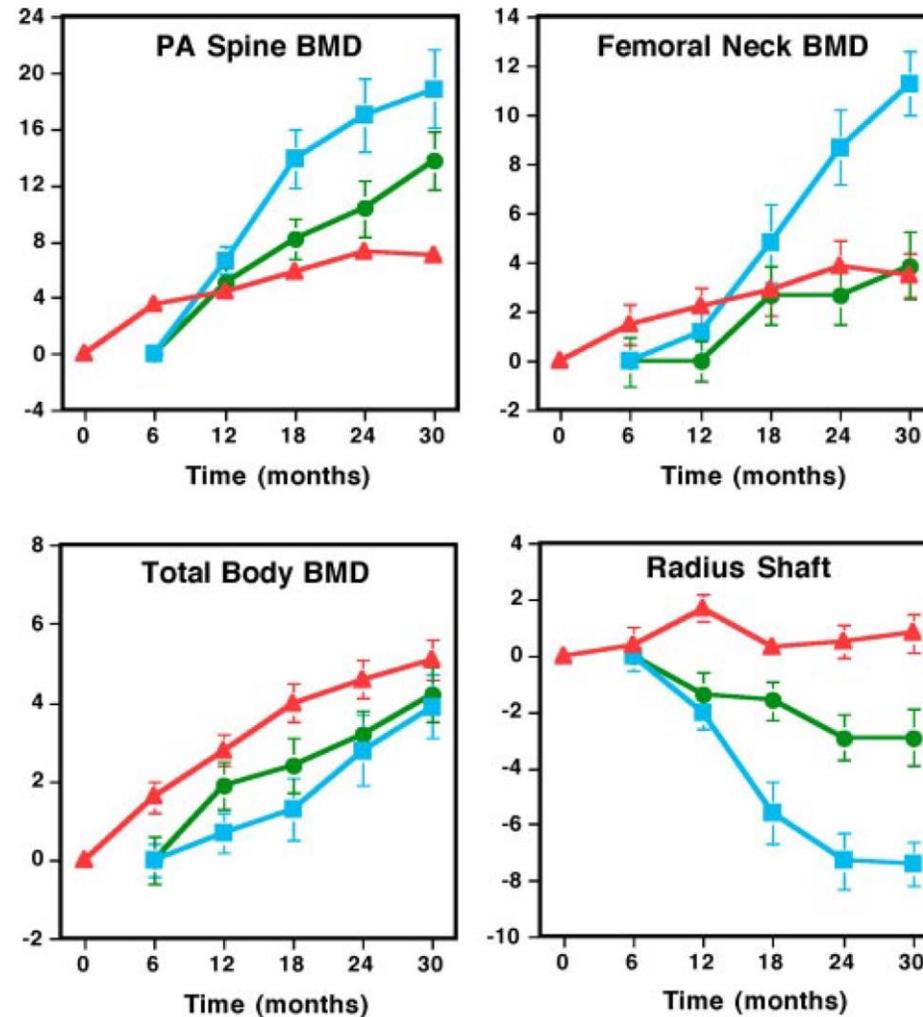
APÓS OS 24 MESES DE USO DA TERIPARATIDA É FUNDAMENTAL INICIAR ANTIREABSORTIVO ÓSSEO PARA EVITAR A PERDA DA MASSA ÓSSEA ADQUIRIDA DURANTE O CURSO DA MEDICAÇÃO ANABÓLICA

Endpoint	Visita 1 (+6 meses)	Visita 2 (+18 meses)	Visita 3 (+30 meses)
----------	---------------------	----------------------	----------------------

Terapia combinada

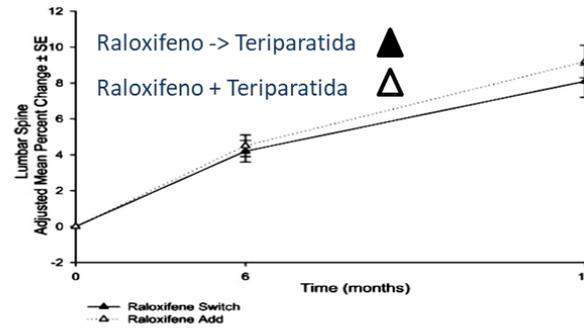
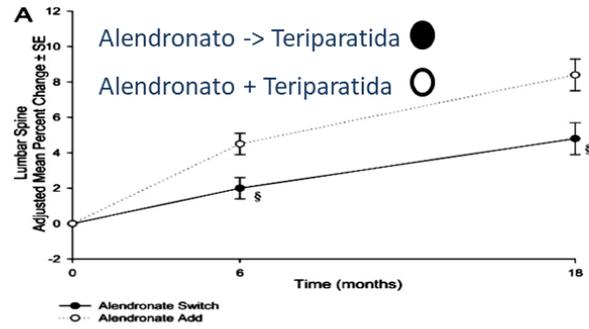
# Effects of Teriparatide, Alendronate, or Both in Women with Postmenopausal Osteoporosis

- ▲ N=29 Alendronate
- N= 20 Teriparatide (30 $\mu$ g)
- N=20 Ambos

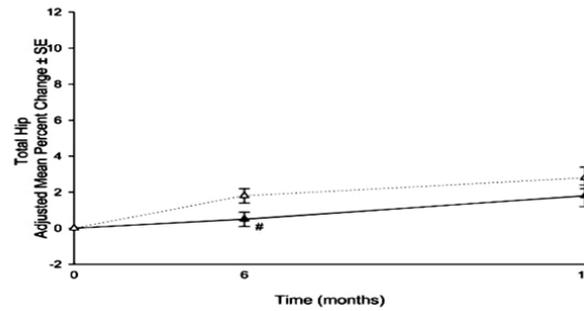
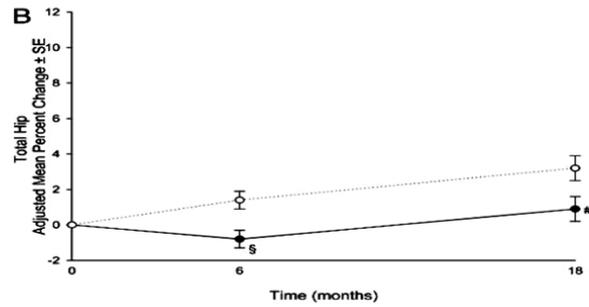


# Alendronato / Raloxifeno e Teriparatida

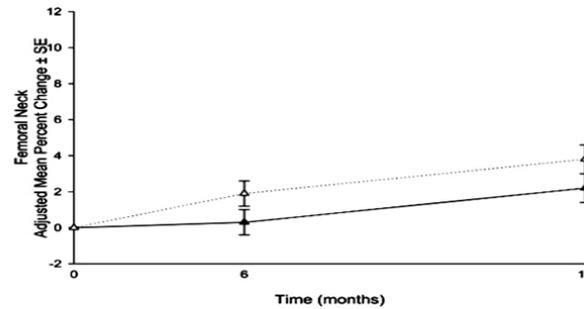
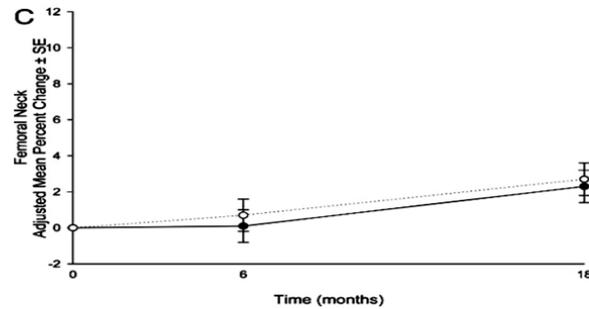
DMO  
Lombar



DMO  
Quadril



DMO  
Colo  
Femoral



#,  $P < 0.05$ ; and §,  $P < 0.01$

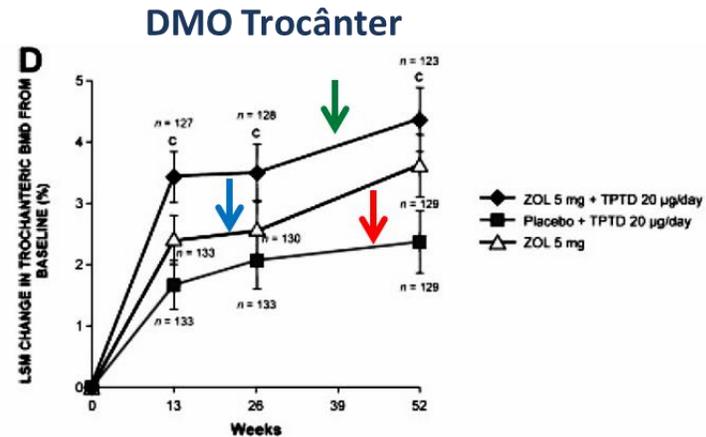
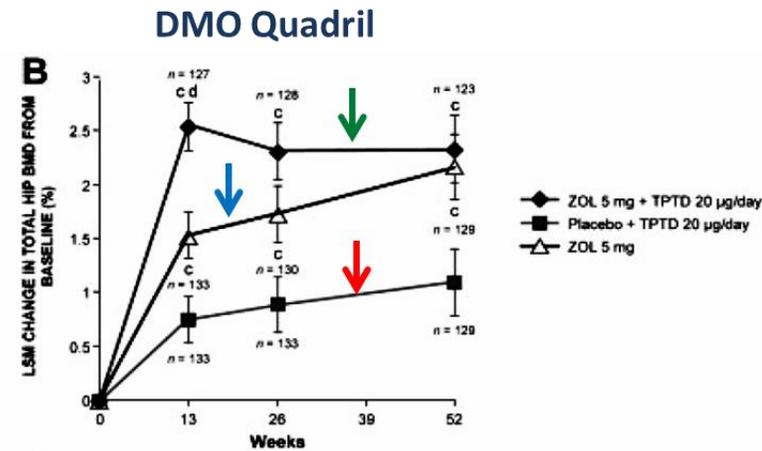
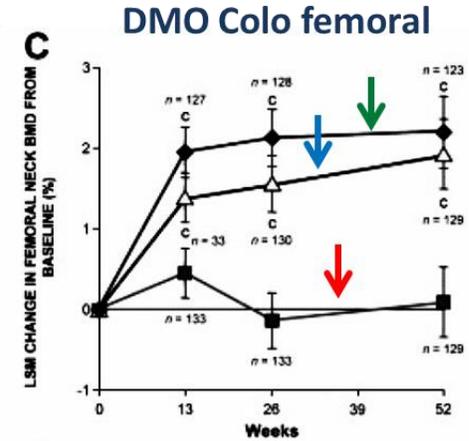
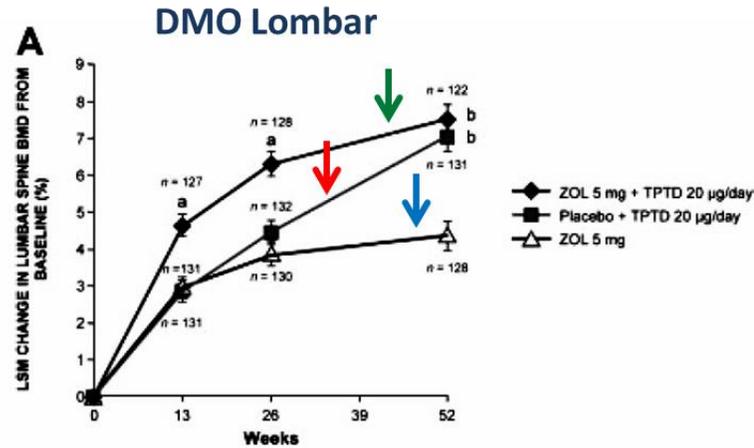
Cosman F et al, J Clin Endocrinol Metab 94: 3772-3780, 2009

# Ácido Zoledrônico e Teriparatida

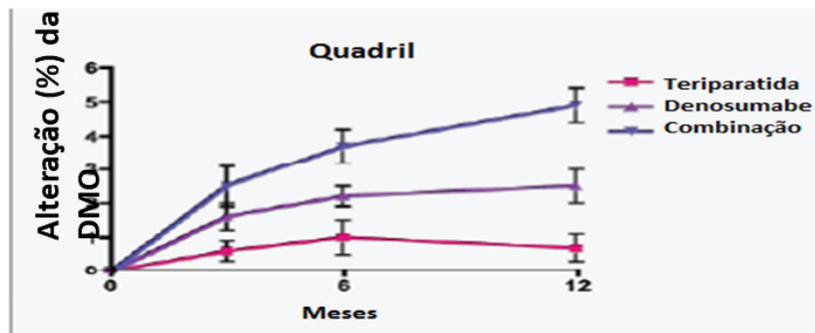
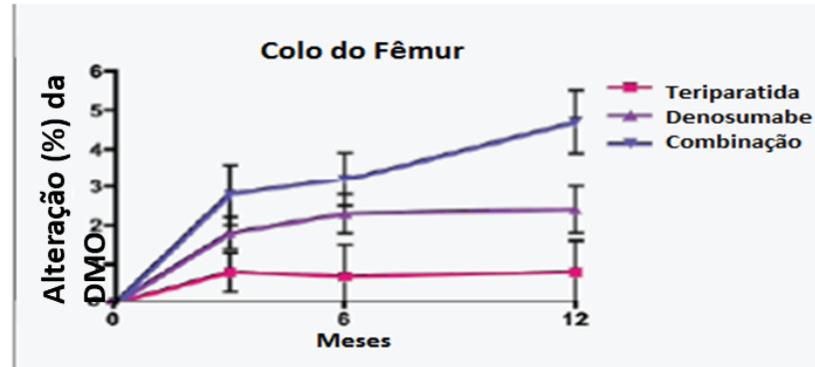
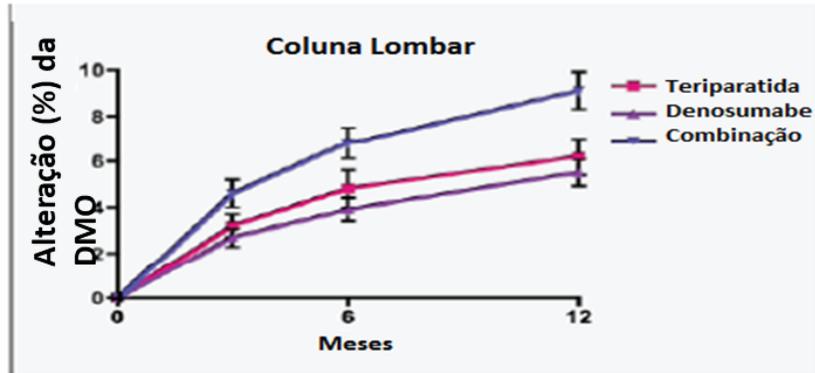
Z + T

T

Z



# Denosumabe e Teriparatida DATA Study



	P
TPTD vs. DMAB	NS
TPTD vs. comb	0.01
DMAB vs. comb	< 0,001

	P
TPTD vs. DMAB	NS
TPTD vs. comb	< 0,001
DMAB vs. comb	0,02

	P
TPTD vs. DMAB	0.009
TPTD vs. comb	< 0,001
DMAB vs. comb	0.001

Tsai J N et al, Lancet 2013; 382: 50–56

Obrigado!  
dalisbor.endocrino@gmail.com