Osteoporose: Tratamento

Autoria: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Reumatologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Cunha EP, Steiner ML, Strufaldi R, Fernandes C, Laurindo IMM, Pereira RMR, Simões R

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:
A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms): *(Osteoporosis, Postmenopausal OR osteoporosis OR Bone Diseases OR Fractures, Bone) AND preventive control AND life style AND risk factor AND bone density AND (hormone replacement therapy OR estrogen replacement therapy) AND (raloxifen OR Selective Estrogen Receptor Modulators) AND Monitoring, Physiologic AND Teriparatide AND (Bisphosphonates OR Alendronate OR Risedronate OR Ibandronate OR Zoledronate) AND Calcitonin AND Phytoestrogens AND Teriparatide AND Ranelate AND Strontium.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:
A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:
Estabelecer as terapêuticas para prevenção e tratamento da osteoporose e de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa.

CONFLITO DE INTERESSE:
Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 14.

Introdução

A osteoporose é uma doença sistêmica, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração micro-arquitetural do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade de fratura[1](D).

A prevalência da osteoporose, acompanhada da morbidade e mortalidade de suas fraturas, aumenta a cada ano. Estima-se que com o envelhecimento populacional na América Latina, o ano de 2050, quando comparado a 1950, terá um crescimento de 400% no número de fraturas de quadril, para homens e mulheres entre 50 e 60 anos, e próximo de 700%, nas idades superiores a 65 anos.

A deficiência estrogênica é considerada como o principal fator determinante da perda óssea na mulher na pós-menopausa. Uma relação causal é atribuída em virtude da rápida e consistente perda de massa óssea observada após a menopausa de origem artificial ou natural, e dos efeitos protetores que a administração do estrógeno determina sobre a mesma.

É fundamental que as principais causas de osteoporose secundária sejam afastadas por uma investigação básica, antes do início do tratamento, pois o tratamento específico destas doenças ou a retirada de agentes causais podem ser suficientes para a melhora da condição óssea.

Na identificação da mulher com risco de fratura, antes da intervenção terapêutica farmacológica, há a necessidade de reconhecer os fatores de risco clínicos para as fraturas osteoporóticas e, quando passíveis de modificação, atuar concomitante sobre estes, a exemplo do que se pode fazer com a ingestão apropriada de cálcio, com a orientação a respeito do tabagismo e do etilismo.

Entre os fármacos empregados para a prevenção e o tratamento da osteoporose, foram considerados para fins desta diretriz a terapêutica de reposição hormonal, os moduladores seletivos do receptor estrogênico, os fitoestrogênios, os bisfosfonatos, a calcitonina, o ranelato de estrôncio, a

teriparatida e a suplementação de cálcio e vitamina D. Cada um dos fármacos aqui considerados será tratado isoladamente. Não serão feitas comparações de eficácia entre cada um deles. Inexistem estudos com objetivo primário de medir a eficácia antifraturas que tenham feito a confrontação direta entre os mesmos e tampouco investigações clínicas com o mesmo propósito acerca de possíveis associações de dois ou mais destes fármacos.

A presente diretriz considera também os fatores de risco para osteoporose, os critérios de seleção de pacientes para tratamento farmacológico com medicações que reduzam o risco de fraturas e os critérios para acompanhamento de pacientes sob tratamento farmacológico.

1. Como é feita a identificação das pacientes candidatas ao tratamento farmacológico?

Ainda que a massa óssea se constitua em um componente importante do risco de fratura, existem outras anormalidades de microarquitetura, em particular as relacionadas à densidade e à integridade trabecular óssea, que contribuem para a resistência óssea. Assim, uma densidade mineral óssea baixa e uma densidade mineral normal implicam, respectivamente, em risco maior e menor para a ocorrência de uma fratura osteoporótica. No entanto, frente a estes achados densitométricos, não se pode garantir que, no primeiro caso, a fratura osteoporótica irá ocorrer e que, no segundo caso, o paciente não apresenta risco desse desfecho clínico. Estes achados densitométricos apenas refletem um risco maior ou menor de fratura de fragilidade óssea.

Claro está também que, ao lado das variáveis intrínsecas do osso em si, existem variáveis não-esqueléticas, a exemplo da propensão às quedas, que contribuem para o risco de fraturas[2](B). Portanto, entre os critérios empregados para a seleção de pacientes candidatas ao tratamento farmacológico para a osteoporose, devem ser incluídos os fatores de risco individualizados para cada paciente e a densitometria óssea. Não existe, no entanto, posição consensual a respeito da ponderação de cada fator de risco em si e do peso da própria densitometria para a correta seleção destas pacientes.

Em decorrência destas dificuldades, esforços têm sido feitos para construção de ferramentas para uso clínico que juntem os fatores de risco e a densitometria óssea na determinação de um risco absoluto para fraturas osteoporóticas em cada paciente. Este escore de risco individualizado se prestaria à seleção de pacientes candidatas ao tratamento farmacológico, para reduzir o risco de fraturas de fragilidade óssea. Entretanto, os instrumentos atualmente disponíveis para este fim não são plenamente aceitos pela comunidade científica internacional e tampouco foram validados para a população brasileira[3](D).

Recomendação

Ainda que não se disponha no Brasil de instrumentos que associem os fatores de risco com a densitometria óssea na aferição do risco absoluto de fraturas osteoporóticas, recomenda-se considerá-los, conjuntamente para cada indivíduo, para uma decisão apropriada sobre o tratamento com fármacos que tenham esta indicação.

2. Quais são os fatores de risco relacionados à osteoporose?

Segundo a *National Osteoporosis Foundation* (NOF), os fatores de risco mais importantes envolvidos na osteoporose são: idade, sexo feminino, histórias prévia e familiar de fratura, densidade mineral óssea do colo de fêmur, tabagismo, baixo índice de massa corpórea, ingestão de álcool ≥ três unidades ao dia, uso de glicocorticoide oral (dose ≥ 5,0 mg/dia de prednisona por período superior a três meses) e artrite reumatoide[4](**D**). A Sociedade de Osteoporose do Canadá (*Osteoporosis Society of Canada*) inclui as causas secundárias de osteoporose entre os fatores de risco e os classifica em maiores e menores, sendo que os primeiros são representados por idade superior a 65 anos, fratura vertebral, fratura por fragilidade após os 40 anos, história familiar de fratura osteoporótica, uso de glicocorticoide por período superior a três meses, má absorção intestinal, hiperparatireoidismo primário, quedas frequentes, hipogonadismo, menopausa precoce (anterior aos 45 anos) e osteopenia na avaliação da radiografia. Com relação aos fatores apresentados como menores, temos a artrite reumatoide, história clínica de hipertireoidismo, uso de anticonvulsivantes, baixa ingestão de cálcio, tabagismo, alcoolismo, ingestão excessiva de cafeína, peso inferior aos 57 kg, perda de peso superior a 10% daquele aos 25 anos e uso crônico de heparina[5](**D**).

O risco de fratura também deve ser considerado na avaliação do paciente antes da decisão terapêutica, sendo que o risco aumentado para quedas constitui por si só um fator de risco importante, particularmente quando existe comprometimento neurológico (por exemplo, hemiparesia, doença de Parkinson, demência e quadros de vertigens), alcoolismo e deficiência visual[2](**B**).

Recomendação

Existem inúmeros fatores envolvidos no risco de fratura de pelve em mulheres de origem caucasiana com idade superior aos 65 anos, sendo que muitos desses fatores são modificáveis, o que pode contribuir para a redução desse risco. Entre esses fatores se pode citar: a prática de exercícios, evitar uso de agentes hipnóticos, sedativos de longa duração, redução na ingestão de cafeína, abandono do tabagismo e retirada do uso de glicocorticoide.

3. Qual é o principal fator a se intervir visando à redução de fraturas osteoporóticas?

Não obstante o risco de quedas se constituírem em relevante causa de fratura de fragilidade, a sua importância é frequentemente negligenciada. Em termos comparativos, enquanto um desvio padrão de redução na densidade mineral óssea aumenta o risco para fratura de quadril em cerca de duas a duas vezes e meia, uma queda de lado o faz em cerca de três a cinco vezes. Quando este tipo de queda provoca um impacto maior sobre o trocânter do que no fêmur proximal, o risco de fratura do quadril aumenta aproximadamente 30 vezes[2](**B**). Os protetores de quadril concebidos para minimizar a transferência da energia de impacto produzido pela queda ao trocânter não se mostram eficazes para a redução do risco de fraturas do quadril, mesmo em indivíduos idosos de alto risco (após período de seguimento médio de 20 meses, não se observa diferença significativa com relação à incidência de fratura

de pelve entre usuária e não usuárias dos protetores de quadril 3,1% com IC95%: 1,8% a 4,4% *versus* 2,5% com IC95%: 1,3% a 3,7%, respectivamente)[6](**B**).

Em mulheres com baixa massa óssea e submetidas à atividade física pelo período de 30 meses, observa-se redução ou mesmo interrupção da perda óssea, especialmente em região de trocânter, além de determinar a prevenção de fraturas associadas às quedas[7,8](**A**).

Recomendação

Concomitante ao tratamento farmacológico, considerado nesta diretriz, recomenda-se que sejam adotadas medidas visando minimizar o risco de quedas em pacientes suscetíveis ao desenvolvimento de fraturas osteoporóticas. Entre as mais importantes medidas com este intuito, alinham-se os programas de exercícios físicos, o controle das medicações que possam interferir com o estado de vigília e com o equilíbrio, a correção de deficiências visuais, particularmente a catarata e a melhoria do ambiente doméstico (pisos escorregadios, obstáculos de percurso, luminosidade insuficiente, ausência de corrimãos, suporte ou barras em locais de banho, retirada de tapetes soltos)[9](**D**).

4. Qual é a importância exercida pela terapêutica de reposição hormonal no tratamento da osteoporose?

Os estrogênios exercem papel anti-reabsortivo no metabolismo ósseo durante o período da menacme. Em contrapartida, o hipoestrogenismo pós-menopáusico promove acelerada perda de massa óssea, particularmente nos primeiros anos desta etapa de vida da mulher, que pode ser atenuada com a administração da terapêutica de reposição hormonal[10](**A**).

A eficácia da terapia de reposição hormonal para a redução do risco de fraturas de fragilidade no tratamento da osteoporose estabelecida é incerta. No entanto, existe evidência de sua eficácia na prevenção da doença, reduzindo o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, incluindo as do colo do fêmur[11](**A**). Em mulheres na pós-menopausa submetidas à terapia de reposição hormonal estroprogestativa com o emprego do estrogênio conjugado equino 0,625 mg/dia associado ou não a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona em regime combinado ou cíclico (do 1^0 ao 12^0 dia de cada mês) ou a 200 mg de progesterona micronizada cíclica (do 1^0 ao 12^0 dia de cada mês) e que mantém o tratamento pelo período de 12 meses, apresentam, à avaliação da densitometria óssea, aumento na densidade mineral óssea de pelve e coluna lombar (L2-L4) de 1,41% e 3,48%, respectivamente. Quando esta mesma terapêutica é mantida pelo período de 36 meses, observa-se incremento de 0,41% para a pelve e 0,82% para coluna lombar[12](**A**).

Entretanto, os efeitos benéficos sobre a densidade mineral óssea são mantidos pelo período em que a terapia de reposição hormonal é utilizada. Observa-se que, após a descontinuação da terapia de reposição hormonal, ocorre uma imediata perda de massa óssea, na medida em que a interrupção, após os primeiros 12 meses, é acompanhada por redução significativa da densidade mineral óssea de coluna lombar (L2-L4) e pelve na ordem de -0,54% (IC95%: -1,03 a -0,05) e -0,81% (IC95%: -1,32 a -0,30), respectivamente, quando avaliada no período entre os 12 e 36 meses após a interrupção. O ritmo de declínio da massa óssea

nestas circunstâncias se assemelha ao observado com o hipoestrogenismo natural, que se instala quando da menopausa não tratada com hormônios[12](A).

A tibolona, composto sintético derivado da testosterona, atua sobre a remodelação óssea, promovendo ganho de densidade mineral óssea[13](B). É administrada por via oral na dose de 2,5 mg/dia. Entretanto, inexistem estudos que demonstrem a sua eficácia na redução de fraturas, razão pela qual não se pode indicá-la para a prevenção e para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica.

A terapia de reposição hormonal apresenta risco de tromboembolismo cerca de duas vezes maior em usuárias de doses convencionais (estrogênio conjugado equino 0,625 mg/dia associado a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona em esquema combinado ou cíclico), particularmente no primeiro ano de tratamento e que se reduz quando o mesmo se prolonga por mais tempo (*Hazard ratio* anual para evento tromboembólico de 4,01; 1,97; 1,74; 1,70; 2,90 e 1,04 para o 1^0, 2^0, 3^0, 4^0, 5^0 e 6^0 anos, respectivamente)[14](B).

O uso prolongado da terapia de reposição hormonal, por mais de cinco anos, com associação de estrogênios e progestagênios, produz um pequeno aumento do risco de câncer de mama de aproximadamente oito casos em cada 10.000 mulheres/ano, entretanto, sua utilização com estrogênios isolados não determina um aumento do câncer de mama após um período de sete anos de observação[15,16](A).

Recomendação

A terapia de reposição hormonal, se indicada no início do climatério por outras condições clínicas (sintomas vasomotores), previne a perda de massa óssea neste período. A mesma não está indicada para o tratamento da doença estabelecida. Quando a TRH é interrompida, deve-se fazer controle da densidade mineral óssea pelo risco de perda óssea que se segue.

5. Quando devemos recomendar o uso dos moduladores seletivos de receptores de estrogênios na osteoporose?

Os moduladores seletivos de receptores de estrogênios, conhecidos internacionalmente pela sigla SERM (*selective estrogen receptor modulator*), constituem uma classe de drogas que atuam de forma seletiva nestes receptores, exercendo efeitos agonistas ou antagonistas em diferentes tecido-alvos.

O raloxifeno, tido como um SERM de segunda geração, possui efeito anti-reabsortivo ósseo. Em ensaios clínicos bem delineados e conduzidos, demonstra comportamento apropriado sobre os marcadores bioquímicos de remodelação óssea, reduzindo-os. Promove ganho de massa óssea na coluna lombar e colo do fêmur, bem como redução de fraturas vertebrais. Observa-se, que ao final do período de 36 meses da utilização do raloxifeno, na dose de 60 mg/dia, alcança-se um incremento na densidade mineral óssea de colo femural e coluna vertebral na ordem de 2,1% e 2,6%, respectivamente, quando comparado a não utilização. Utilizando-se o raloxifeno na mesma dosagem por período de 36 meses, menor número de novas fraturas vertebrais é observado, quando comparado a não utilização (2,3% e 4,5% respectivamente) (IC95%: 0,009 a 0,035), com NNT de 45[17](B).

Aconselha-se o seu emprego em mulheres nesta etapa da vida que não apresentem sintomas vasomotores. É recomendado na dose de 60 mg/dia, administrado por via oral.

Ao lado do seu efeito agonista nos ossos, também apresenta efeito antagonista nos tecidos mamário e endometrial, possibilitando, desta forma, que as usuárias não apresentem sangramento vaginal e mastalgia. Estudos acompanhando pacientes com alto risco para câncer de mama mostram que o raloxifeno tem a mesma eficácia que o tamoxifeno na quimioprevenção do câncer de mama invasor, sendo também indicado com esta finalidade[18](A).

Recomendação

O raloxifeno é recomendado para a prevenção e o tratamento da osteoporose da coluna vertebral. Não está recomendado para a redução de fraturas não-vertebrais e deve ser empregado somente em mulheres sem sintomas vasomotores.

6. Os fitoestrogênios estão indicados para o tratamento da osteoporose durante o período da pós-menopausa?

As isoflavonas representam uma classe de compostos químicos conhecidos como fitoestrogênios por apresentarem estrutura molecular similar à do próprio estradiol. São encontrados em grãos de soja e produtos derivados. Dois tipos principais de fitoestrogênios são a genisteína e a daidzeína.

O emprego da genisteína (isoflavona) em mulheres osteopênicas na pós-menopausa, na dose de 54 mg/dia e pureza de 98%, pelo período de 24 meses, demonstra uma elevação média na densidade mineral óssea de coluna lombar (L1-L4), nos primeiros 12 meses, de 0,024 g/cm^2 (IC95%: 0,012 a 0,034) e em 24 meses de 0,049 g/cm^2 (IC95%: 0,035 a 0,059)[19](A). O mesmo padrão é observado para o colo do fêmur, com aumento de 0,016 g/cm^2 (IC95%: 0,007 a 0,023) e 0,035 g/cm^2 (IC95%: 0,025 a 0,042) para 12 e 24 meses, respectivamente[19](A). Por sua vez, a utilização de 25,6 g de proteína de soja diariamente contendo 99 mg de isoflavona (52 mg de genisteína; 41 mg de daidzeína e 6 mg gliciteína), pelo período de 12 meses, demonstra em região de coluna lombar (L1-L4) uma elevação média na densidade mineral óssea de 0,002 g/cm^2 (IC95%: -0,010 a 0,008). Em região de pelve total, é observada uma redução na densidade mineral óssea de 0,001 g/cm^2 (IC95%: -0,004 a 0,013)[20](A).

Inexistem estudos que atestem o seu efeito na redução de fraturas vertebrais ou não-vertebrais.

Recomendação

Os fitoestrogênios não estão recomendados para prevenção e tratamento da osteoporose.

7. Quais são os bisfosfonatos indicados na terapêutica da osteoporose?

Os bisfosfonatos são compostos que se caracterizam por duas ligações carbono-fósforo (P-C-P). Todos os bisfosfonatos são análogos estáveis do pirofosfato. São catalogados como fármacos anti-reabsortivos ósseos. Não se conhece com exatidão o mecanismo de ação dos bisfosfonatos, entretanto atribui-se a responsabilidade pelas distintas competências entre cada um dos bisfosfonatos para inibir a reabsorção óssea às suas diferentes caracte-

rísticas moleculares específicas. Estas conferem a cada bisfosfonato em si, efeitos singulares e próprios sobre a estrutura, a função e a sobrevida dos osteoclastos[21](**C**). De qualquer forma, a eficácia de cada bisfosfonato deve ser considerada a partir dos estudos clínicos especificamente delineados para verificar a redução do risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais. De outra parte, deve ser lembrado que inexistem estudos de confrontação direta que comparem diretamente a eficácia dos diferentes bisfosfonatos entre si no que concerne à redução de fraturas.

O alendronato, o risedronato e o ibandronato são administrados por via oral nas doses de 70 mg/semana, 35 mg/semana e 150 mg/mês, respectivamente. A administração por via oral pode ocasionar eventos adversos gastrointestinais, especialmente a esofagite erosiva[22](**D**). O zoledronato é administrado por infusão endovenosa na dose de 5,0 mg a cada ano. O alendronato, o risedronato, o ibandronato e o zoledronato apresentam dados consistentes de redução de risco de fratura vertebral[23-33](**A**).

Avaliando-se mulheres com idade média de 64 anos e portadoras de osteoporose (definida por meio da densitometria óssea de coluna lombar), observa-se que, mediante emprego do alendronato nas doses de 5, 10 e 20 mg/dia pelo período de 36 meses, o risco relativo para nova fratura é igual a 0,52 (IC 95%: 0,28 a 0,95), quando comparado a não utilização[23](**A**). Com relação ao emprego do risedronato, avaliando-se mulheres com idade média de 69 anos e portadoras de duas ou mais fraturas vertebrais identificadas radiograficamente ou então uma fratura vertebral associada à reduzida densidade mineral óssea (T-score igual a -2 DP) observa-se, mediante emprego do risedronato na dose de 5,0 mg/dia pelo período de três anos, uma significativa redução no risco de ocorrência de novas fraturas vertebrais, quando comparada a não utilização (redução de 41% com IC95%: 18% a 58%, p=0,003)[27](**A**).

Empregando-se o ibandronato, administrado tanto diariamente na dose de 2,5 mg quanto intermitentemente (12 doses de 20 mg em dias alternados a cada 3 meses), em mulheres com densidade mineral óssea reduzida em coluna lombar (T-score ≤ -2,0 DP), observa-se que após três anos de tratamento, as taxas de fraturas vertebrais apresentam-se significativamente reduzidas, em torno de 62% (p=0,0001) e 50% (p=0,0006) mediante tratamento diário e intermitente, respectivamente[29](**A**).

O ácido zoledronico, utilizado em mulheres com idade média de 73 anos, portadoras de osteoporose, pelo período de 24 meses (infusão de 5,0 mg em 12 e 24 meses), demonstra no período avaliado de 36 meses, uma redução no risco de fratura vertebral de 70%, quando comparado a não utilização (RR=0,30 com IC95%: 0,24 a 0,38)[32](**A**).

Os resultados em relação às fraturas não-vertebrais não são uniformes para os diferentes bisfosfonatos aprovados para o tratamento da osteoporose. O risedronato, o alendronato e o zoledronato mostram em estudos com metodologia apropriada redução de fraturas não-vertebrais, incluindo as de quadril[23-29,33](**A**). O ibandronato, por seu turno, em estudos com o mesmo delineamento não se mostra eficaz na redução do risco de fraturas não-vertebrais na população total do estudo. Em estratos com T-score do colo do fêmur ≤ -3,0 DP, o ibandronato mostra eficácia em reduzir fraturas não-vertebrais[33](**A**).

Recomendação

Os bisfosfonatos alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato estão recomendados para a prevenção e para o tratamento da osteoporose da coluna vertebral. Para a redução de fraturas não-vertebrais estão recomendados o alendronato, o risedronato e o zoledronato.

8. Quando deve ser recomendado o uso da calcitonina?

A calcitonina é um hormônio peptídeo constituído de 32 aminoácidos produzidos pelas células C da glândula tireoide. Atua como um antagonista fisiológico do paratormônio (PTH), impedindo que o cálcio se eleve acima dos níveis fisiológicos.

A calcitonina de salmão, obtida por síntese laboratorial para emprego clínico, é cerca de 20 a 40 vezes mais potente que a humana. Os seus efeitos principais se fazem sobre os osteoclastos e células tubulares renais. Inibe a reabsorção óssea e diminui a reabsorção tubular de cálcio no rim[34,35](**C**). Apresenta um efeito analgésico que pode ser útil em pacientes com fratura vertebral.

Para uso clínico, pode ser administrada tanto por injeção intramuscular ou subcutânea quanto por aplicação nasal. Esta proporciona uma atividade biológica de 25% a 50% comparada à formulação injetável (200 UI calcitonina nasal é equivalente a 50 UI da formulação injetável). Mulheres, na pós-menopausa, portadoras de osteoporose estabelecida e submetidas a tratamento com calcitonina de salmão na forma de spray nasal, nas doses de 100, 200 ou 400 UI, diariamente, pelo período de cinco anos demonstram, mediante emprego da calcitonina na dose de 200 UI, uma significativa redução no risco de fratura vertebral em torno de 33%, quando comparado a não utilização (RR=0,67 com IC95%: 0,47 a 0,97, p=0,03). Não se observa, entretanto, diferença significativa com a utilização de calcitonina nas doses de 100 e 400 UI quando comparadas a não utilização (RR=0,85 com IC95%: 0,60 a 1,21 e RR=0,84 com IC95%: 0,59 a 1,18, respectivamente)[36](**B**).

Os eventos adversos mais comumente relacionados ao uso da calcitonina são representados principalmente por náusea, vômito, tontura e rubor facial, estando correlacionados à dose de calcitonina empregada. A forma de spray nasal pode apresentar em cerca de 20% dos casos um quadro de rinite[36](**B**).

Recomendação

A calcitonina de salmão é considerada medicação de segunda linha para osteoporose, podendo ser recomendada no tratamento da osteoporose pós-menopáusica e para a redução de fraturas vertebrais. As doses recomendadas são de 100 a 200 UI/dia, na forma spray nasal e de 50 UI a 100 UI/dia, por via intramuscular.

9. Qual é a indicação do uso do ranelato de estrôncio no tratamento da osteoporose?

O ranelato de estrôncio apresenta efeitos sobre a formação e a reabsorção óssea. Possui uma ação concomitante e independente nos osteoblastos e osteoclastos, sendo considerado, portanto, uma medicação com ação anabólica e anticatabólica[37](**C**). Sua administração resulta em estimulação dos osteoblastos e redução da função osteoclástica com ganho de massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur[38,39](**A**).

Avaliando-se mulheres com idade média de 69,4 anos (DP= 7,2 anos), na pós-menopausa e portadoras de pelo menos uma fratura confirmada em radiografia de coluna e densidade mineral óssea de coluna lombar ≤ 0,840 g/cm^2, submetidas a tratamento com uso do ranelato de estrôncio na dose de 2,0 g/dia, pelo período de três anos, observa-se redução de 41% no risco de nova fratura vertebral, quando comparado a não utilização (RR=0,59 com IC95%: 0,48 a 0,73, p<0,001)[38](A). Com relação às fraturas não-vertebrais, avaliando-se mulheres com idade ≥ 74 anos com densidade mineral óssea de colo femural ≤ 0,600 g/cm^2 ou idade entre 70 e 74 anos com pelo menos um fator de risco adicional para fratura (história de fratura prévia após menopausa, quedas frequentes ou história familiar para osteoporose) observa-se, mediante emprego do ranelato de estrôncio na dose de 2,0 g/dia pelo período de três anos, uma redução de 16% no risco de fraturas não-vertebrais, quando comparado ao não tratamento (RR=0,84 com IC95%: 0,702 a 0,995, p=0,04)[39](A). Nas mulheres com elevado risco para desenvolvimento de fraturas (idade superior a 74 anos e T-score de colo femoral ≤ -3,0 DP), observa-se uma redução no risco de fratura de pelve de 36% (RR=0,64 com IC95%: 0,412 a 0,997, p=0,046)[39](A).

Os principais efeitos adversos são a náusea e a diarreia, de ocorrência apenas nos primeiros meses de uso em um pequeno percentual de pacientes (aproximadamente 7% dos casos)[38,39](A).

Recomendação

O ranelato de estrôncio é recomendado na dose de 2,0 g/dia por via oral para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopáusica.

10. Qual é a indicação de uso da teriparatida no tratamento da osteoporose?

A teriparatida possui sequência idêntica aos 34 aminoácidos N-terminais do hormônio da paratireoide humano endógeno (PTH). É obtida através da tecnologia do DNA recombinante, sendo a única droga para tratamento da osteoporose essencialmente anabólica. Atua estimulando a formação de osso novo, possibilitando a restauração da microarquitetura óssea e a atenuação do processo de osteoporose grave. Sua administração resulta em estimulação dos osteoblastos, síntese de osso novo, ganho de massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur e redução do risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em pacientes portadoras de osteoporose[40](A).

Avaliando-se mulheres na pós-menopausa, com idade média de 69 anos (DP= ± 7 anos) e com pelo menos uma fratura vertebral moderada ou duas leves de origem atraumática, diagnosticadas em radiografia de tórax ou de coluna lombar ou ainda mulheres com reduzida densidade mineral óssea de coluna vertebral ou pelve (< 1 desvio padrão do valor normal em mulheres na menacme) observa-se, mediante o emprego de 20 μg e/ou 40μg do hormônio da paratireoide administrados diariamente, pelo período médio de 21 meses, uma redução no risco de fraturas vertebrais quando comparado a não utilização (RR=0,35 com IC95%: 0,22 a 0,55 e RR=0,31 com IC95%: 0,19 a 0,50, respectivamente). O mesmo padrão de redução é observado para fraturas não-vertebrais (RR=0,47 com IC95%: 0,25 a 0,88 e RR=0,46 com IC95%: 0,25 a 0,86 para 20 μg e 40 μg, respectivamente)[40](A).

O risco aumentado de osteosarcoma observado em estudos com ratos é muito questionado, devido ao fato de uso prolongado e de doses testadas serem muito altas, em nítido contraste com as recomendações de tempo de uso e de doses de teriparatida indicadas para uso em humanos no tratamento da osteoporose[41](**C**).

Os efeitos adversos mais frequentes durante o tratamento com teriparatida são náuseas, dores de cabeça, tonturas e cãibras nas pernas[40](**A**).

Recomendação

A teriparatida tem indicação para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas que são de alto risco para fraturas vertebrais e não-vertebrais. A dose recomendada é de 20 g/dia por via subcutânea e o tempo de tratamento não deve exceder aos dois anos.

11. Quais são as necessidades de cálcio e vitamina D indicadas nas mulheres na pós-menopausa?

Os cristais de hidroxiapatita do osso mineralizado contêm significante quantidade de sódio, magnésio, carbonato e citrato. No entanto, o cálcio e o fósforo são os seus principais constituintes. Fatores que regulam sua suplência, absorção, deposição e retirada do tecido ósseo determinam a saúde, a estrutura e a resistência óssea.

Por outro lado, as necessidades de cálcio sofrem profundas variações individuais e com a idade das pacientes. Também a redução na concentração estrogênica plasmática observada após a menopausa resulta em balanço negativo de cálcio, que leva à progressiva perda de massa óssea nesta etapa da vida. De igual modo, os constituintes da dieta e os fármacos indicados para o tratamento da osteoporose influenciam os requerimentos de cálcio[42](**D**).

A vitamina D, por seu turno, é um nutriente importante na manutenção da saúde óssea. Suas principais funções são a regulação da absorção intestinal de cálcio e a estimulação da reabsorção óssea para a manutenção dos níveis séricos de cálcio adequados[43](**C**). As fontes de vitamina D incluem luz solar, dieta e os suplementos. A maioria das mulheres parece não conseguir níveis adequados da vitamina D por meio de fontes naturais. Estima-se que 90% dos adultos entre 51 e 70 anos de idade não recebem suficiente vitamina D a partir de sua dieta[44](**D**).

A despeito da importância do cálcio como constituinte da matriz mineral óssea, não existe uniformidade quanto aos efeitos da suplementação de cálcio em relação à redução de fraturas osteoporóticas[45](**B**). Mulheres com idade média de 75 anos submetidas a tratamento com carbonato de cálcio na dose de 1200 mg/dia, pelo período de cinco anos, não demonstram redução significativa no risco de fratura, quando comparado ao não tratamento (HR=0,87 com IC95%: 0,67 a 1,12)[45](**B**).

Uma recente metanálise, somente incluindo estudos clínicos aleatorizados para prevenção de fraturas não vertebrais com uso de vitamina D oral, em indivíduos com 65 anos ou mais, e considerando a dose empregada não encontrou uma diminuição de fraturas não-vertebrais em torno de 20% (RR=0,80 com IC95%: 0,72 a 0,89) e de fraturas de quadril de 18% (RR=0,82 com IC95%: 0,69 a 0,97)[46](**A**).

Recomendação

Em mulheres com mais de 50 anos de idade é recomendado o consumo de cerca de 1.200 mg de cálcio ao dia, preferencialmente através da dieta. Quando impossibilitadas de fazê-lo por meio de fontes nutricionais, fundamentalmente através do leite ou de derivados lácteos, é recomendável que recebam suplementos de cálcio para terem estes requerimentos atendidos. Ademais, recomenda-se que a suplementação de cálcio seja feita em associação com 800-1000 UI de vitamina D ao dia. Não se recomenda o tratamento exclusivo da osteoporose na pós-menopausa com vitamina D isolada ou em conjunto com cálcio, devido à heterogeneidade dos níveis séricos obtidos nos diversos estudos clínicos, porém o uso complementar de cálcio e vitamina D é fundamental para uma mineralização óssea adequada.

12. Como controlar a resposta ao tratamento da osteoporose?

Aumentar a resistência óssea e reduzir o risco de fraturas são os objetivos do tratamento farmacológico em pacientes com osteoporose. A densidade mineral óssea (DMO) medida por densitometria é um importante preditor de fratura osteoporótica[47](B). Entretanto, permanece controversa a importância do acompanhamento da DMO para medir a eficácia antifraturas dos fármacos em pacientes tratadas por longos períodos. Entre as razões que alimentam estas dúvidas estão o erro de precisão dos equipamentos de densitometria óssea atualmente disponíveis e a lenta modificação da DMO observada ao longo dos anos de tratamento com a maioria dos medicamentos empregados para a redução do risco de fraturas osteoporóticas. Assim, no mais das vezes, não se consegue através do acompanhamento da DMO medir, particularmente nos primeiros anos de tratamento, pequenas variações entre uma medida e outra que possibilite comprovar o exato comportamento da massa óssea ao longo do período de manutenção da terapia medicamentosa.

Ademais, sabe-se que nem toda eficácia de um fármaco aprovado para o tratamento da osteoporose repousa sob sua influência sobre a densidade mineral óssea. Existem outras ações ósseas que se fazem sobre a microarquitetura óssea que não são retratadas pela medida da DMO. Estas alterações, especialmente as que ocorrem na densidade e na integridade do trabeculado ósseo, são relevantes, independentes do ganho de DMO e se relacionam diretamente com a resistência óssea. Podem responder desta forma e por si próprias, por significante parcela da eficácia que se observa em estudos clínicos com os fármacos que mostram eficácia na redução do risco de fraturas osteoporóticas e de maneira independente do ganho densitométrico de DMO em si[48-50](B)[51](D).

Ainda assim, e a despeito da inexistência de consenso sobre o valor da densitometria óssea no monitoramento do tratamento, existem evidência que sustenta a sua indicação para motivar uma maior aderência e persistência das pacientes que estão sob terapia farmacológica[52](B).

De outra parte, diversos marcadores bioquímicos da remodelação óssea, de formação e de reabsorção óssea, têm sido desenvolvidos nos últimos anos. Os mais importantes para investigar o estado da remodelação óssea são a osteocalcina e a fração N-terminal do peptídeo procolágeno I (P1NP) para avaliar a formação

óssea e os fragmentos terminais do colágeno tipo I, especialmente a avaliação sérica do CTX, para avaliar a reabsorção óssea[53,54](**D**). Alguns autores acreditam que a resposta adequada aos bisfosfonatos corresponde a uma redução de pelo menos 30% do marcador sérico ou urinário de reabsorção óssea (CTX) em relação ao início do tratamento[55](**D**). Da mesma forma, um aumento do marcador de formação óssea (P1NP) acima de 40% indica sucesso terapêutico no tratamento com teriparatida. Além de monitorar a terapia de osteoporose, os marcadores bioquímicos de remodelação óssea podem melhorar a aderência[55](**D**).

Recomendação

Em pacientes com osteoporose pós-menopáusica, sem outras causas secundárias conhecidas da doença, recomenda-se, com o intuito de monitorizar o tratamento farmacológico, a realização da densitometria óssea com intervalo de um a dois anos entre cada exame. O uso de marcadores de reabsorção e formação óssea pode ser recomendado para seguimento de tratamento e melhora da aderência.

Conflito de interesse

Pereira RMR: Recebeu honorários por palestra patrocinada pelas empresas Servier, Novartis e Roche; Recebeu honorários por participação em pesquisa patrocinada pelas empresas Lilly, Servier e Novartis. Fernandes CE: Recebeu honorários por palestra patrocinada pelas empresas Sanofi-Aventis, Lilly e Novartis; Recebeu honorários por participação em pesquisa patrocinada pelas empresas Sanofi-Aventis e Lilly.

Referências

1. World Health Organization – Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843, Geneva: WHO, 1994.

2. Robinovitch SN, Inkster L, Maurer J, Warnick B. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. J Bone Miner Res 2003;18:1267-73.

3. World Health Organization. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level 2007. http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdf/WHO_Osteoporosis_Summary.pdf

4. National Osteoporosis Foundation. Clinician´s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington; 2008.

5. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167(10 Suppl):S1-34.

6. Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, Ball L, Barton BA, Brown KM, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. JAMA 2007;298:413-22.

7. Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, Väänänen K, Korpelainen J. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention. Osteoporos Int 2006;17:109-18.

8. Hourigan SR, Nitz JC, Brauer SG, O'Neill S, Wong J, Richardson CA. Positive effects of exercise on falls and fracture risk in osteopenic women. Osteoporos Int 2008;19:1077-86.

9. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. BMJ 2007;334:82.

10. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. Menopause 2005;12:741-8.

11. Writing Group for the WHI investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.

12. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E; PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/

Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. Arch Intern Med 2002;162:665-72.

13. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. Osteoporos Int 2002;13:241-8.

14. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004;292:1573-80.

15. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;289:3243-53.

16. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006;295:1647-57.

17. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999;282:637-45.

18. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasivebreast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006;295:2727-41.

19. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146:839-47.

20. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:65-74.

21. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. Mol Pharmacol 1999;56: 131-40.

22. Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 1996;335: 1016-21.

23. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of

oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fratures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 1995;333:1437-43.

24. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Ransomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348:1535-41.

25. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077-82.

26. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118-24.

27. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999;282:1344-52.

28. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000;11:83-91.

29. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9.

30. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004;74:129-35.

31. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001;344:333-40.

32. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.

33. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1,

2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 2005;37:651-4.

34. Bouizar Z, Rosttneo WH, Milhaud G. Biochemistry Down-regulation of rat kidney calcitonin receptors by salmon calcitonin infusion evidenced by autoradiography. Proc Natl Acad Sci 1987;84:5125-8.

35. Suzuki H, Nakamura I, Takahashi N, Ikuhara T, Matsuzaki K, Isogai Y, et al. Calcitonin-induced changes in the cytoskeleton are mediated by a signal pathway associated with protein kinase A in osteoclasts. Endocrinology 1996;137:4685-90.

36. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. PROOF Study Group. Am J Med 2000;109:267-76.

37. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. J Bone Miner Res 1993;8:607-15.

38. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459-68.

39. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in post-menopausal women with osteoporosis: tropos study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2816-22.

40. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434-41.

41. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. Toxicol Pathol 2002;30:312-21.

42. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. Nutrition 1997;13:664-86.

43. Reid IR. Clinical aspects of the use of vitamin D and its metabolites. In: Orwoll ES, Bliziotes M, editors. Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 293-307.

44. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. J Am Diet Assoc 2004;104:980-3.

45. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of Calcium Supplementation on Clinical Fracture and Bone Structure. Arch Intern Med 2006;166:869-75.

46. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009;169:551-61.

47. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res 2005;20:1185-94.

48. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002; 112:281-9.

49. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. J Bone Miner Res 2002;17:1-10.

50. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. J Bone Miner Res 2005;20:2097-104.

51. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosisin postmenopausal women. Osteoporos Int 2008;19:399-428.

52. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1117-23.

53. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus M, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis, vol 2. New York: Academic; 2001. p. 459-77.

54. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000;11(suppl 6):S2-17.

55. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. Clin Biochem 2009;42:929-42.