

## Anabolic Agents for Postmenopausal Osteoporosis: How Do You Choose?

Felicia Cosman

David Dempster

Current Osteoporosis Reports

<https://doi.org/10.1007/s11914-021-00663-1>

Comentário do artigo

DRA CECILIA RICHARD

A proposta desta revisão é oferecer um racional sobre eficácia, segurança e mecanismo de ação incluindo estudos histomorfométricos sobre os três anabólicos (Teriparatida, Abaloparatida e Romosozumabe) aprovados pelo FDA, para auxiliar na tomada de decisão de qual utilizar principalmente no cenário caracterizado por indivíduos de alto risco de fraturas (naqueles com risco iminente de fraturas incluindo aqueles com fraturas recentes ou múltiplas fraturas assim como aqueles indivíduos com fraturas vertebrais radiográficas subclínicas)

Os anabólicos produzem mais rápidos assim como mais robustos efeitos na redução do risco de fraturas que os antireabsortivos sendo a estratégia sequencial dos anabólicos seguida pelos antireabsortivos considerada mais interessante no que tange ao ganho maior da densidade mineral óssea (DMO) principalmente quando nos referimos a densidade mineral óssea do quadril que tem sido considerada (DMO do quadril total) um maior preditor do risco futuro de fraturas vertebrais e não vertebrais durante ou após o tratamento

Há poucos estudos head to head entre os anabólicos (ACTIVE-abaloparatida e teriparatida) e, STRUCTURE-romosozumabe e teripartida) que podem nos guiar na tomada de decisão em qual anabólico utilizar, sendo improvável de termos essa evidência em algum momento à posteriori.

### MECANISMOS DE AÇÃO E HISTOMORFOMETRIA

Mecanismos de ação divergem entre ambos Teriparatida e Abaloparatida e Romosozumabe caracterizando os dois primeiros como agente osteoanabólicos pró remodelação onde a reabsorção é estimulada com aumento do receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANK-L e redução da OPG (osteoprotegerina) enquanto Romosozumabe, pelo seu efeito na inibição da esclerostina, é melhor considerado agente anabólico com ação dupla onde não somente a formação é estimulada como também a reabsorção é inibida, em menor proporção.

O precoce aumento da formação óssea observado com Romosozumabe é seguido por diminuição da reabsorção óssea sendo o aumento da formação óssea baseada em modelação óssea.

Teriparatida à nível estrutural estimula a formação óssea a nível de osso esponjoso, endocortical, intracortical e periosteal (04 envelopes ósseos) assim como a Abaloparatida que, por sua vez demonstra este estímulo já aos 03 meses com magnitude aproximadamente duas vezes maior (2x) maior a nível periosteal quando comparada à Teriparatida.

O incremento na formação óssea a nível do envelope endocortical foi considerado bastante similar (aproximadamente 5x) com Romosozumabe, Teripartida e Abaloparatida ao tempo médio de 2 à 3 meses .

Em contraste à Teripartida e Abaloparatida, Romosozumabe não demonstra incrementos na formação óssea a nível periosteal e ou intracortical .

O aumento da porosidade cortical está relacionado ao uso da Teripartida e Abaloparatida mas não se altera com o Romosozumabe

Os 03 agentes anabólicos apresentam impactos positivos em relação ao ganho na espessura cortical e microarquitetura trabecular óssea assim como aumentam a formação óssea precocemente ( 2 à 3 m) , que se mantém elevada até por 24 m com Teripartida e provável com Abaloparatida , enquanto com Romosozumabe a taxa de formação óssea se encontra abaixo da linha de base aos 12 meses ( consistente com seu efeito antireabsortivo).

## SEGURANÇA E EFICÁCIA

Todos os três agentes aumentam os índices de formação óssea , aumentam a DMO da coluna e fêmur em graus variados assim com reduzem risco de fratura vertebral e não vertebral em graus variados em 12 à 19 m conforme evidenciados em seus vários respectivos estudos pivotais ( FRACTURE PREVENTION TRIAL - Teripartida / FRAME E ARCH- Romosozumabe e ACTIVE Abaloparatida ) tendo seus efeitos anabólicos reduzidos com tempo de uso .

Apesar de não ter sido comprovado risco elevado de osteossarcoma com o uso da Teripartida, permanece a recomendação da não utilização em indivíduos com risco elevado para desenvolvimento de osteossarcoma , naqueles com Paget e ou historia de radioterapia . Potenciais efeitos adversos incluem hipotensão ortostática , palpitações, náuseas, cefaleia , discreto aumento no cálcio urinário e sérico .

Em relação ao Romosozumabe , o FDA sugere que se evite a administração naqueles indivíduos que tenham sofrido ataques cardíacos e ou derrame no ano anterior .

### **Fatores e considerações a se considerar ao escolher um anabólico :**

(Conforto , preço, reembolso também são fatores que influenciam na tomada de decisão, porém não foram considerados nesta revisão )

1. Comorbidades
2. Idade avançada
3. Fractures vertebrais prevalentes , Densidade mineral óssea muito baixa, e ou Trabecular Bone Score (TBS) muito comprometido
4. Em uso de Bisfosfonatos ou Denosunabe
5. Marcadores bioquímicos reduzidos ou FRAX elevado.

1. Além das específicas contraindicações para cada anabólico não parece racional a escolha de um agente anabólico pontual baseados em outras doenças crônicas como por exemplo doença renal

2. Indivíduos idosos apresentam em seu esqueleto "microcraks " e danos relacionados à idade o que poderia sugerir a vantagem de um agente pró -remodelação para reparar este tecido com novo tecido , porém considerações devem ser feitas no que tange ao aumento da remodelação óssea principalmente nestes nestes indivíduos idosos com risco iminente de fratura .

3. Em pacientes com muito alto risco de fratura vertebral ( especialmente naqueles com múltiplas , severas ou recentes fraturas , DMO baixa de coluna e ou arquitetura trabecular comprometida ( Trabecular Bone Score ) , Abaloparatida pode ser considerada com anabólico de primeira escolha seguido por Teriparatida e Romosozumabe .

Naqueles indivíduos com fratura de femur prévia ou outras fraturas não vertebrais , ou reduzida densidade mineral óssea ( DMO )do quadril , Romosozumabe pode ser considerado como terapia ideal inicial e Abaloparatida como segunda escolha , enquanto a Teriparatida seria a terceira escolha . Esta sugestão se baseia no ganho robusto da DMO do quadril associado a melhora microestrutural a nível cortical e resistência avaliado pelo FEA naqueles pacientes com muito alto risco de fraturas não vertebrais e de quadril ou naqueles com baixa DMO em quadril, observada com o uso do Romosozumabe

4. Romosozumabe poderia ser considerado como escolha preferível quando comparado a Teriparatida em mulheres que tivessem se submetido a Bisfosfonatos previamente assim como a Denosunabe.

Outra conduta para pacientes em Bisfosfonatos , para maximizar os efeito do ganho da DMO( densidade mineral óssea ) no quadril, seria adicionar Teriparatida ou Abaloparatida , estratégia que também pode ser efetiva em mulheres em uso de Denosunabe , porém estas considerações carecem de mais estudos.

5. O conceito de que agentes anabólicos seriam particularmente eficazes naqueles indivíduos com baixo "turn over "( remodelação óssea ) pode ser contestado principalmente para Teriparatida e Abaloparatida , onde os maiores ganhos na DMO na coluna e quadril podem ser identificados naqueles pacientes com "turn over" elevado como evidenciado no seu estudo pivotal FPT.

Enquanto que com o Romosozumabe , devido a sua característica de formação óssea baseada na modelação mais do que na remodelação óssea , seus resultados tendem a ser menos comprometidos pela nível basal do "turn over ósseo" . Sua indicação em pacientes com baixo "turn over" não esta definida baseada em estudos disponíveis .

## **CONCLUSÕES**

Mulheres com OSTEOPOROSE com alto risco de fraturas são candidatas ao uso de agentes anabólicos que reduzem risco de fratura e aumentam a DMO de maneira mais rápida e mais robusta quando comparados ao tratamento com antireabsortivos .

As diferenças entre os agentes antireabsortivos são maiores entre si mesmos , quando comparadas às diferenças entre os próprios agentes anabólicos .

Devido a cronicidade da doença osteoporótica e sua real necessidade de tratamento à longo prazo - 40 50 anos, múltiplos e vários agentes anabólicos poderão e deverão ser usados nestes pacientes com muito alto risco de fraturas

Mulheres que utilizaram Teriparatida ou Abalopartida no passado poderão ser tratadas com Romosozumabe no futuro.

Devido a suspensão do black label da Teriparatida recentemente, repetidos cursos de administração deste agente poderão ser realizados naqueles pacientes que permanecem ou retornam ao nível de alto risco de fratura.

Em relação ao Romosozumabe , não ha determinação em bula de múltiplos cursos de administração.

A proposta deste artigo e a escolha do mesmo para comentar dentre inúmeros outros de qualidade robusta, foi de auxiliar o julgamento clinico na escolha do agente a ser utilizado no cenário de pacientes altamente vulneráveis com muito alto risco de fraturas , ao se tecer considerações pontuais e específicas sobre cada um e entre os mesmos (Abalopartida não está registrada no Brasil)