



47º CBOT

Congresso Brasileiro de
Ortopedia e Traumatologia

19 a 21 de novembro de 2015
São Paulo, SP



ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA ORTOPÉDICA DE OSTEOMETABOLISMO

Bisfosfonatos

Cecilia Richard

Marcos Tadeu R Ferreira

draceciliarichard@globo.com

Bisfosfonatos

Evidências Científicas- Eficácia e Segurança
Mitos e Realidades sobre efeitos colaterais
“Drug holiday”- Consolidação de fraturas-
Cópia de medicamentos

BFs

Sintetizados na Alemanha em 1865

Uso industrial- textil, fertil e de oleo

Análogos químicos estáveis do pirofosfato inorgânico

Nao Nitrogenados e **Nitrogenados**

ANTIREABSORTIVOS

INIBIDORES DA ATIVIDADE OSTEÓCLÁSTICA-

MODO DE AÇÃO DOS BFs

3 - hydroxy - 3 methylglutaryl-CoA (HMG - CoA)



Statins and delta-tocotrienol
inhibit HMGCoA reductase

Mevalonate



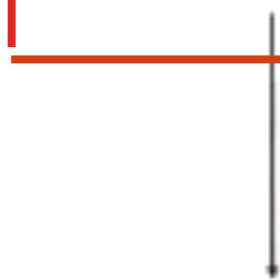
Isopentenyl pyrophosphate



Geranyl diphosphate



Farnesyl diphosphate



Cholesterol ← Squalene



Geranyl diphosphate



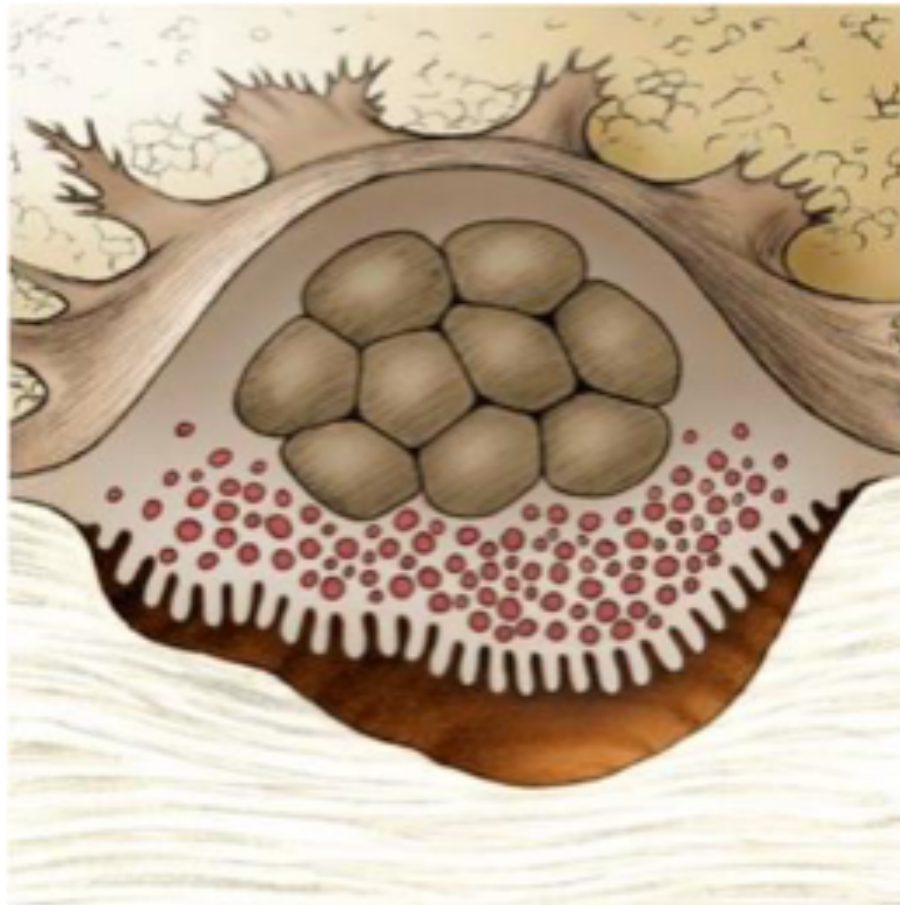
Proteins prenylation

Geranylgeranlated proteins

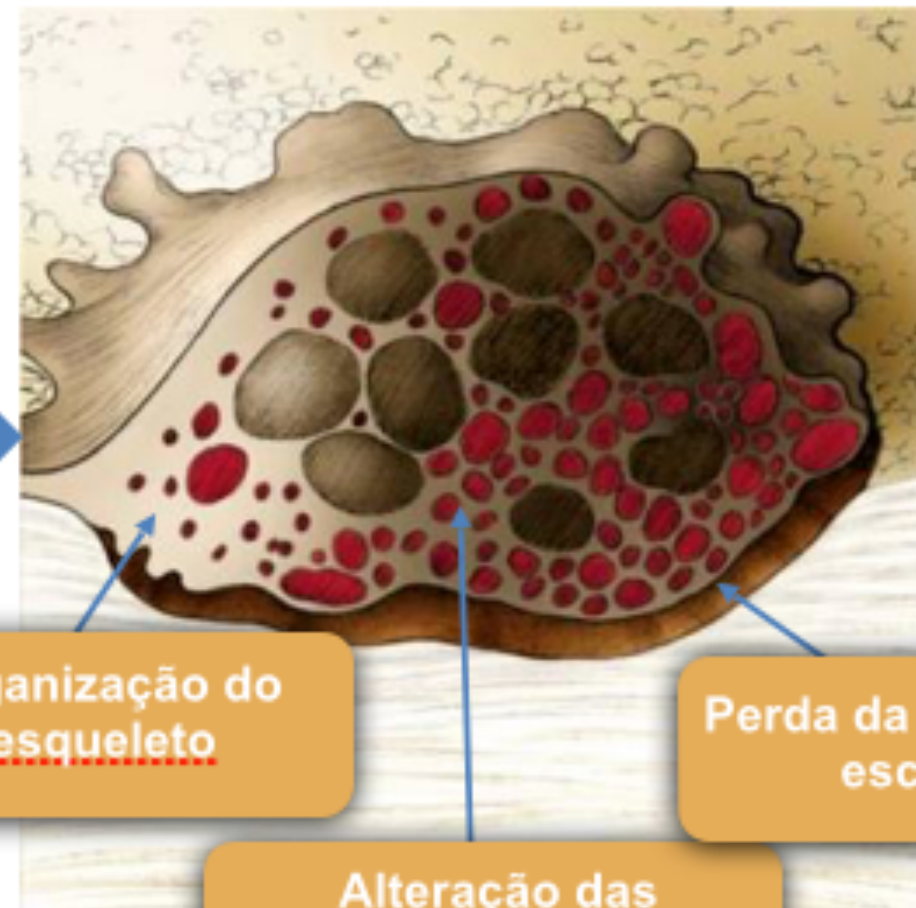


Fransylated protein

osteoclasto **pré**
captura do BF



osteoclasto **após** captura
do BF



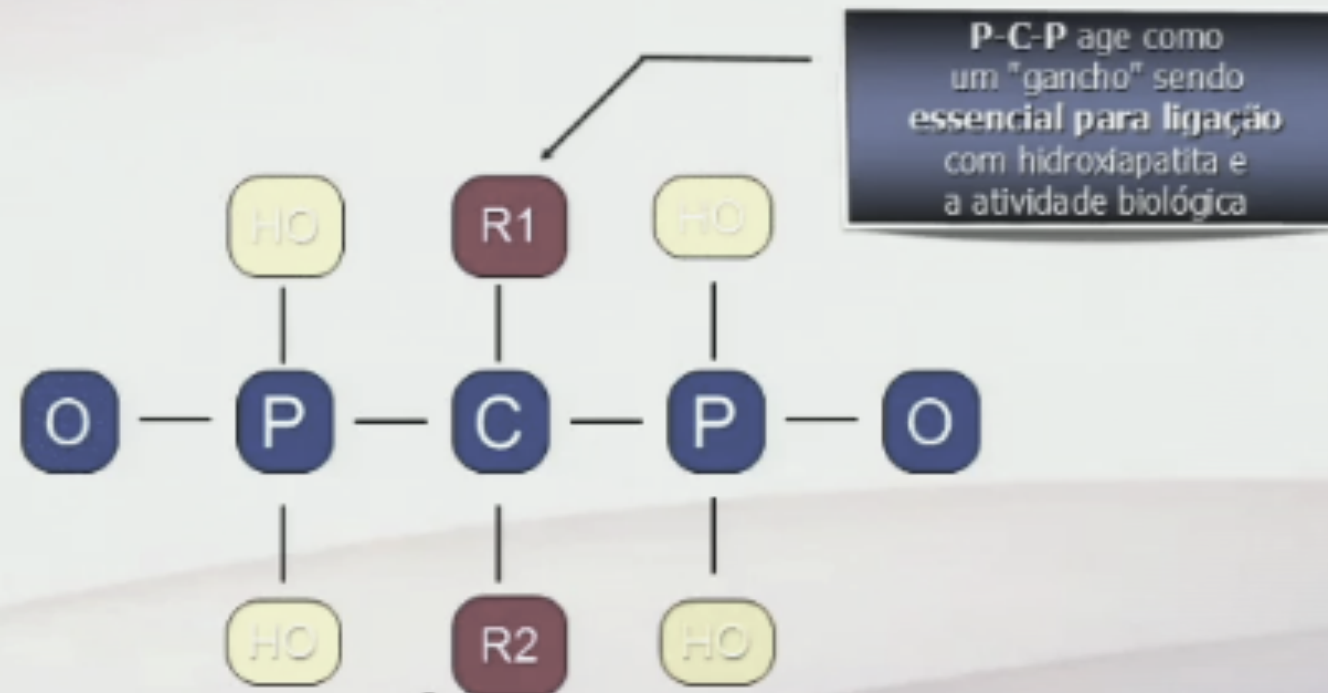
Desorganização do
citoesqueleto

Perda da borda em
escova

Alteração das
vesículas

Morte celular por apoptose

BISFOSFONATOS



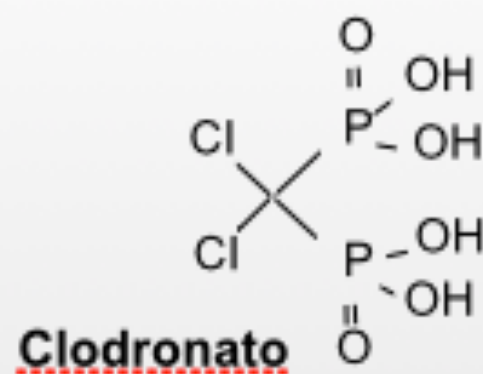
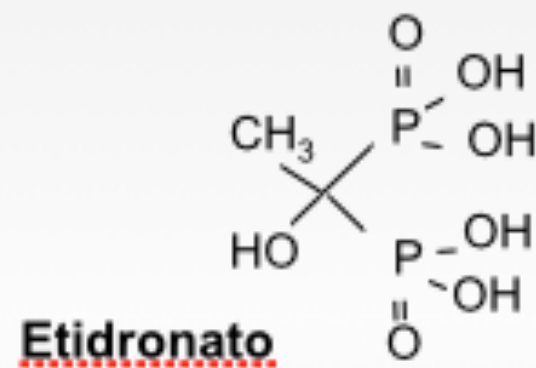
P-C-P age como um "gancho" sendo essencial para ligação com hidroxiapatita e a atividade biológica

O radical R² determina o tipo de Bisfosfonato

Bisfosfonatos Simples

Não Nitrogenados

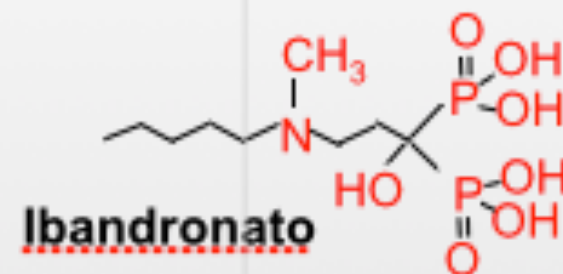
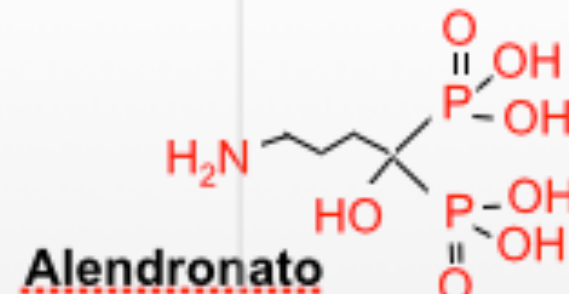
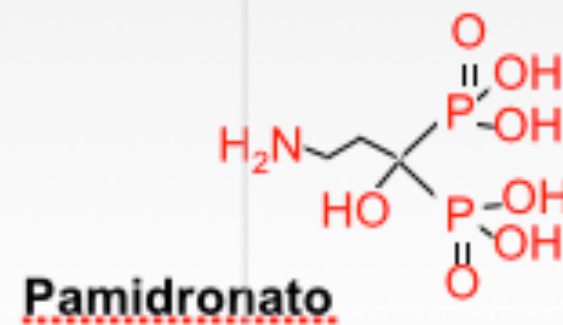
*Baixa Potência,
metabólitos ATP-BP*



Bisfosfonatos Nitrogenados

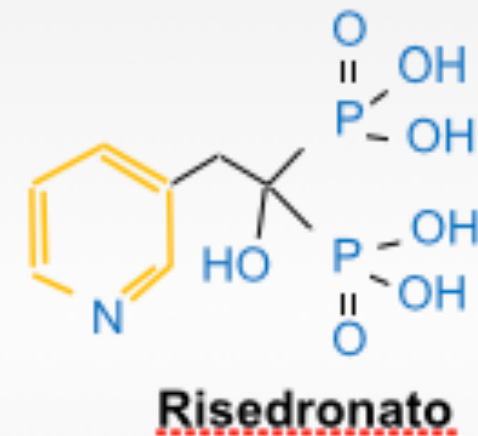
Radical Alquil

*Potência, Intermediária, Inibição
Intermediária da FPPs*



Radical Heterocíclico

*Alta Potência
Forte Inibição da FPPs*



Farmacocinética dos BFs



Alimentos interferem na absorção



Absorção Intestinal é baixa; 0.5-1%



Incorporação rápida e total no osso.
20-80%



Liberação óssea lenta

Variável de acordo com a afinidade



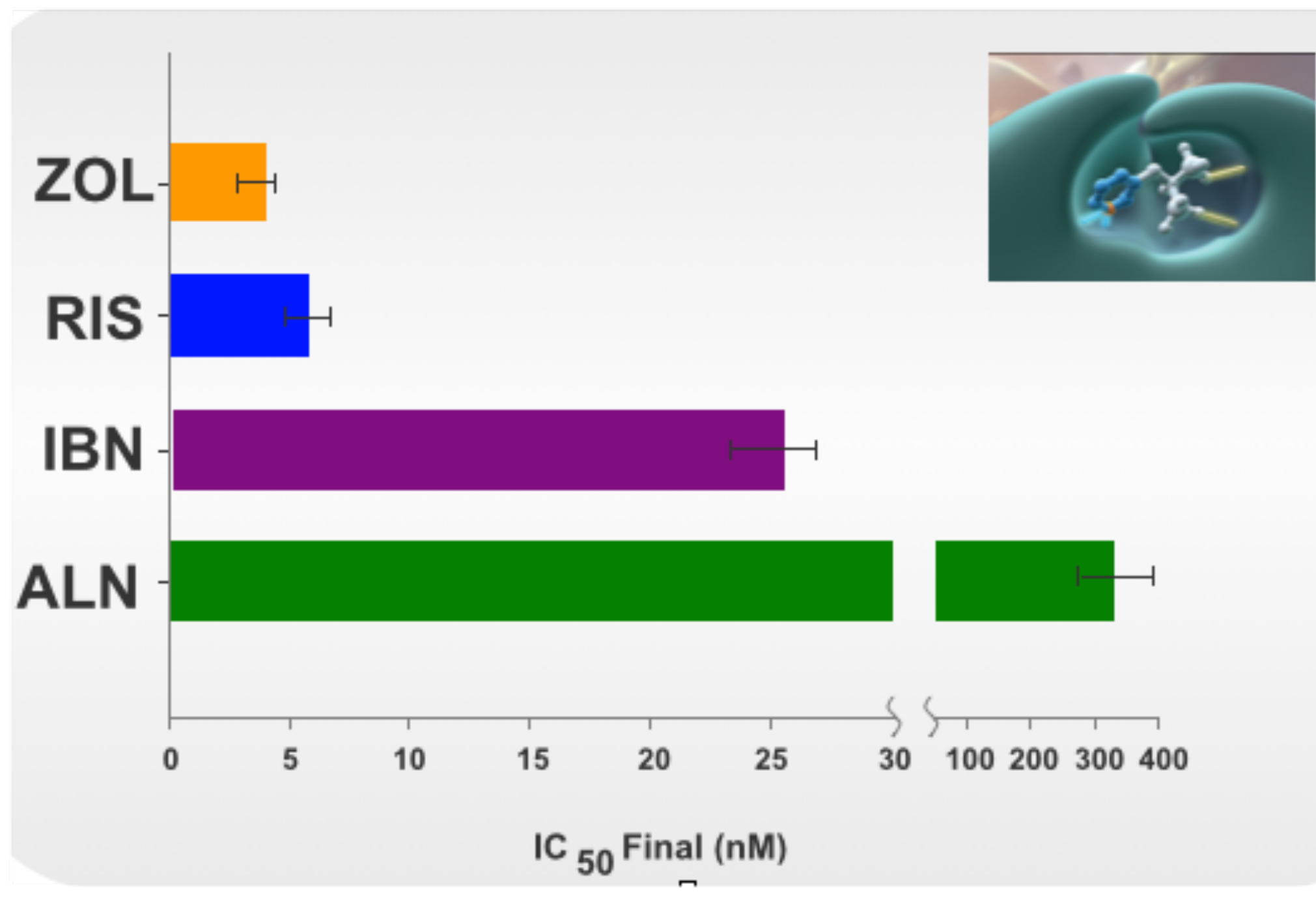
Nenhuma secreção biliar



Excreção urinária sem metabolização

POTENCIA ANTIREABSORTIVA

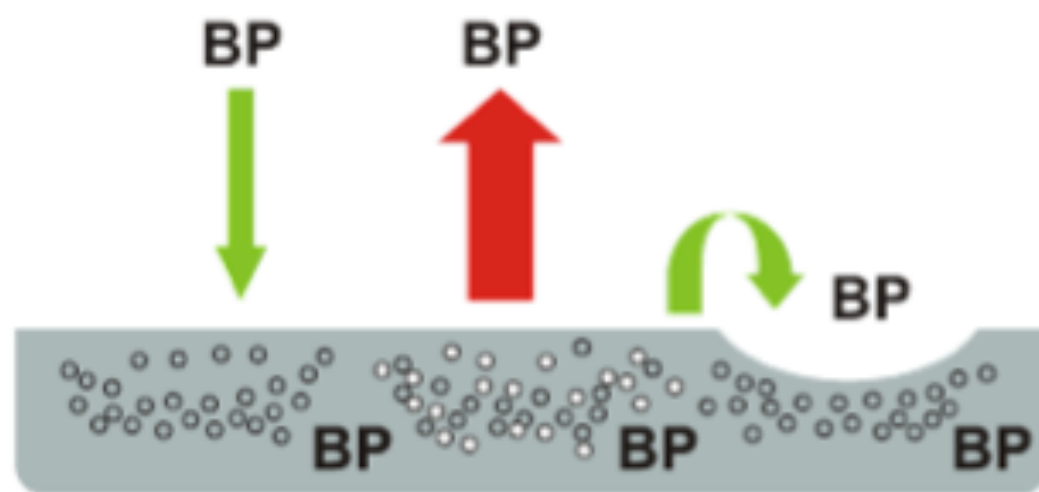
quanto menor a quantidade de BFs para inibir a FPPs -Maior a sua potência antireabsortiva



Afinidade óssea

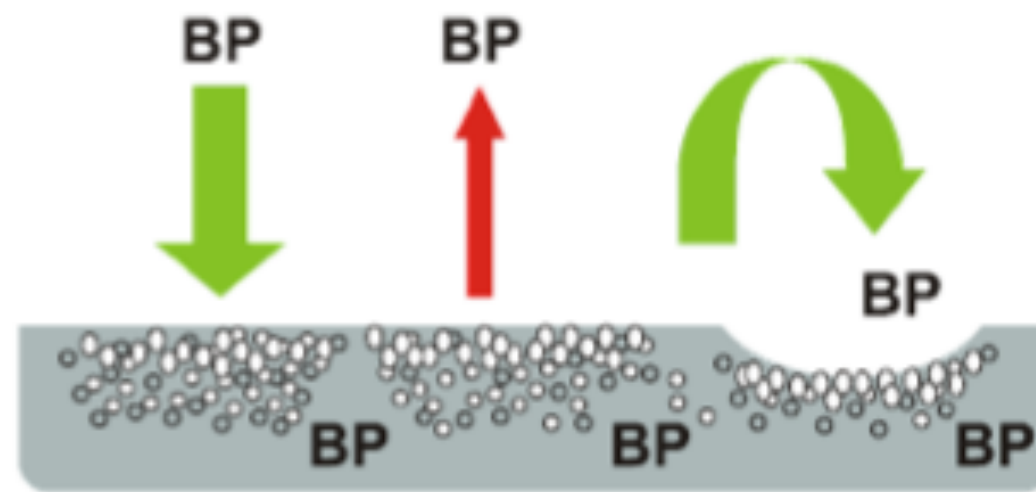
- A afinidade óssea é a capacidade que o BF possui para se ligar e se mover pelo tecido ósseo.
- Quanto menor for a afinidade óssea de BF maior será sua capacidade de difusão pelo tecido ósseo.

MENOR AFINIDADE ÓSSEA



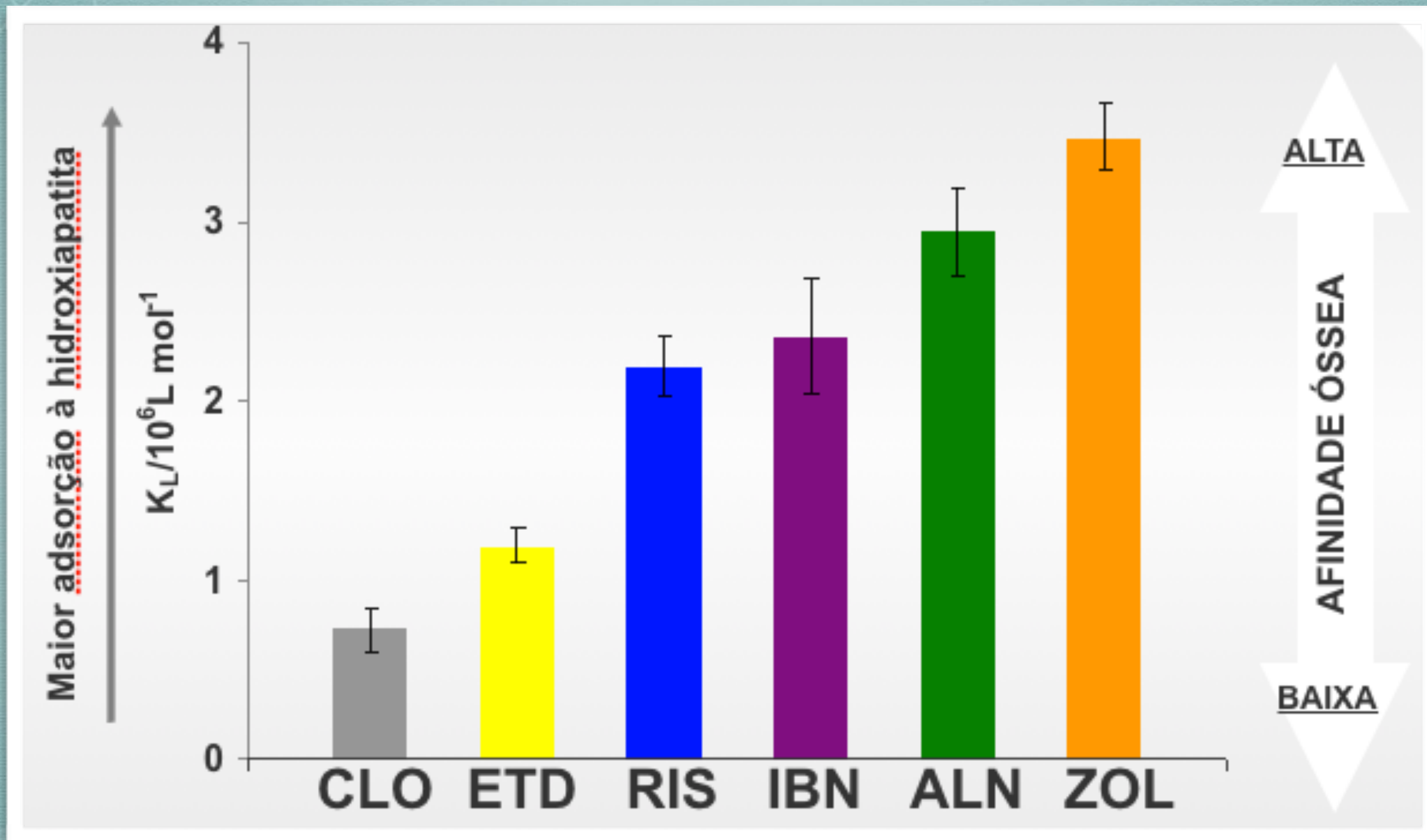
- *Ligação mais fraca ao osso*
- *Maior mobilidade no tecido ósseo*
- *Mais difusão no osso*
- *Ex: ETD e RIS*

MAIOR AFINIDADE ÓSSEA



- *Ligação mais forte ao osso*
- *Menor mobilidade no tecido ósseo*
- *Menos difusão no osso*
- *Ex: ALN e ZOL*

AFINIDADE ÓSSEA



Contra indicações

Distúrbios do esvaziamento do esôfago

Distúrbios GI

Hipocalcemia

Deficiência de vit d

Insuficiência renal

ALENDRONATO-Fosamax

Estudos com extensão até 10 anos - FIT /FLEX -(extensão-10 anos)

Aprovado pelo FDA

Prevenção e Tratamento da OPPM,
Corticóides
OP em homens

Reduz a incidência de fraturas : **coluna e quadril** em torno de 50%
em 03 anos em pacientes com fratura vertebral prévia
: **vertebrais** em torno de 48% em 03
anos em pacientes sem fratura vertebral prévia

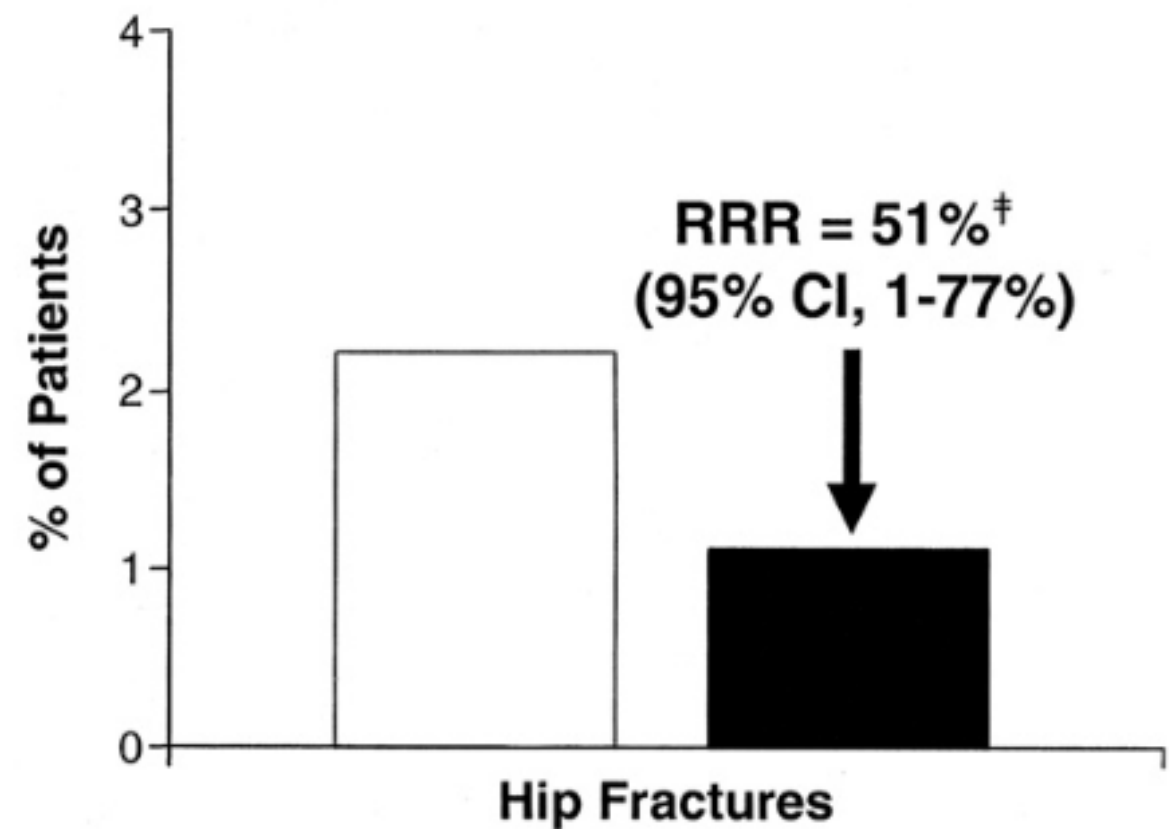
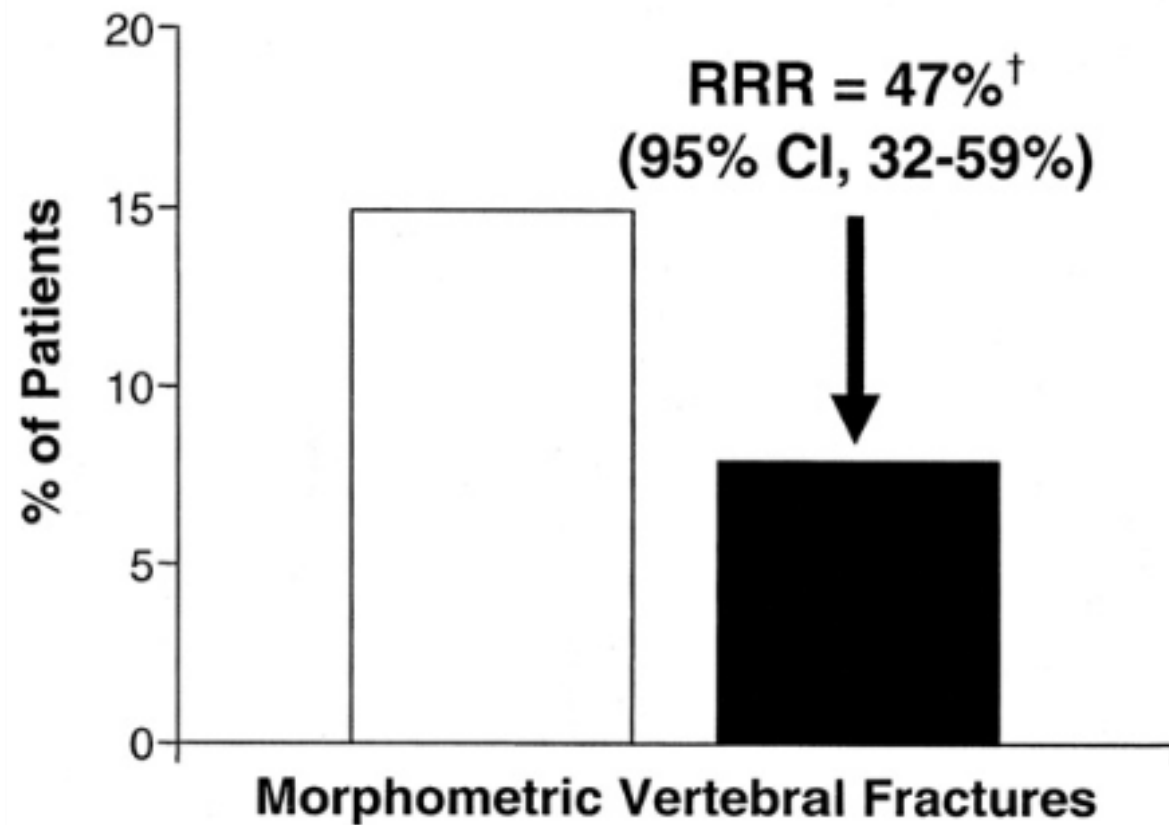
10 mg /dia

70 mg/semana/2800 ou 5600 UI vo

ALN - FIT

A

□ Placebo
■ Alendronate 10 mg daily*



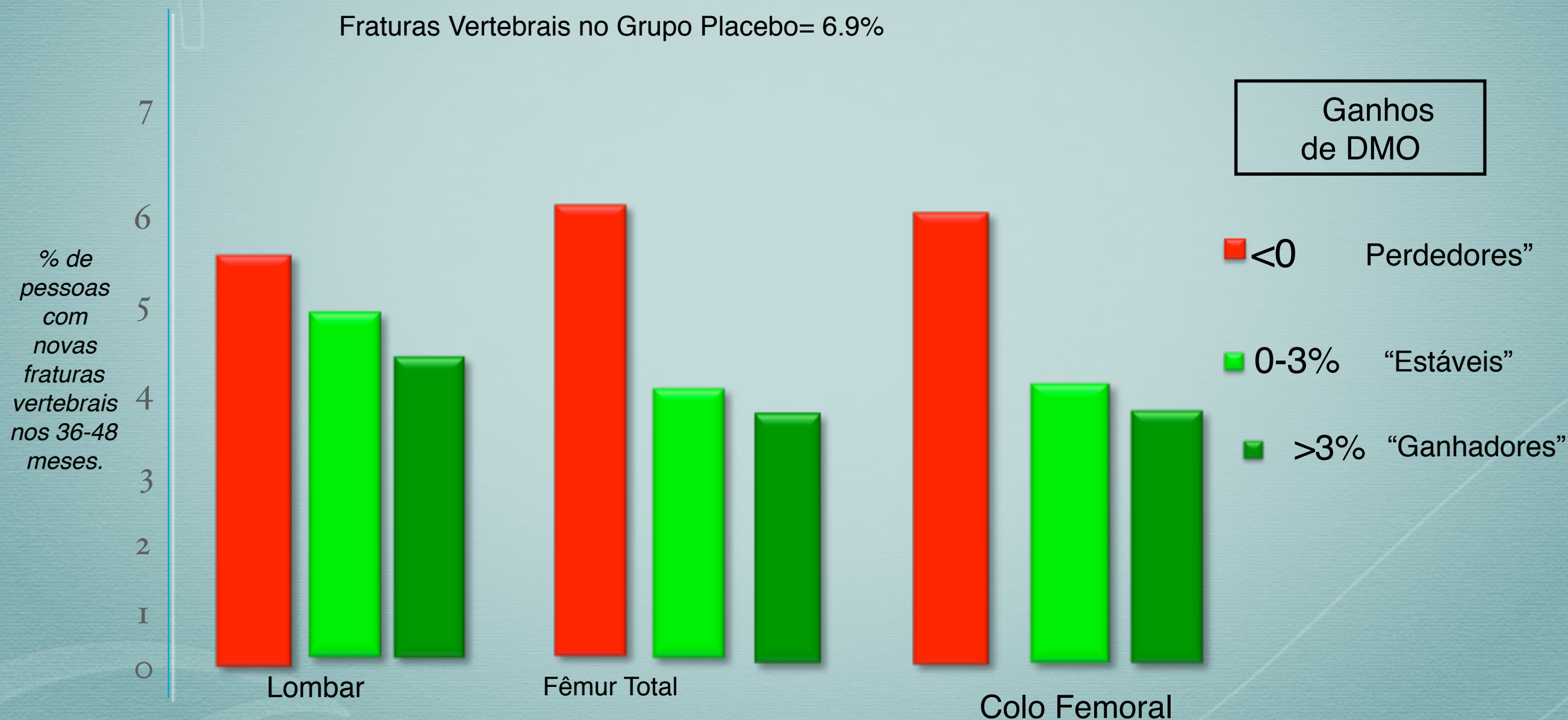
Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077-2082.

Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996; 348:1535-1541.

DMO e Fraturas Alendronato

2,984 Mulheres, Idade 55-81, “*Fracture Intervention Trial*”, Dados de 3 anos

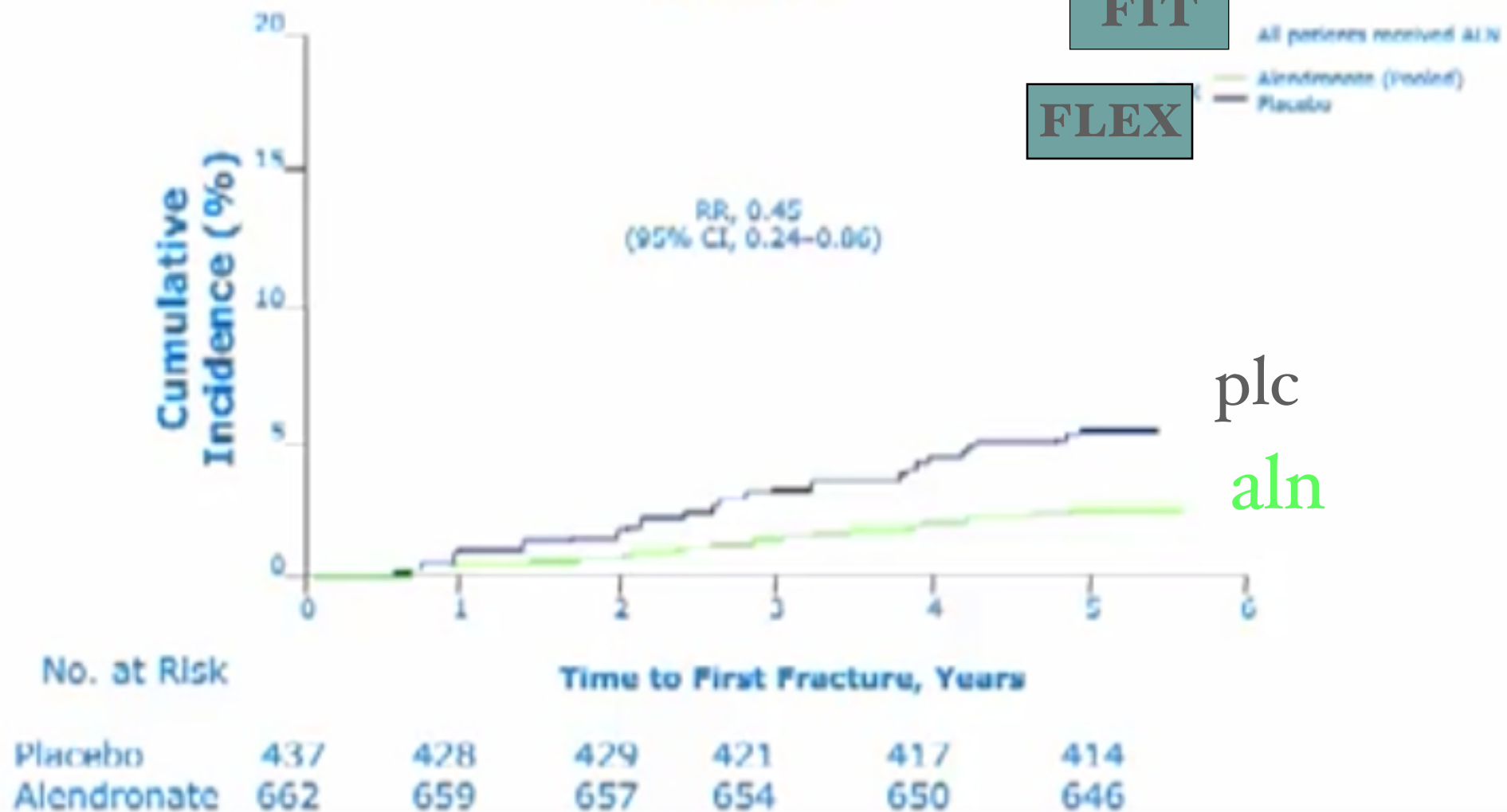
Fraturas Vertebrais no Grupo Placebo= 6.9%



Variações da BMD depois de 12 meses de Tratamento

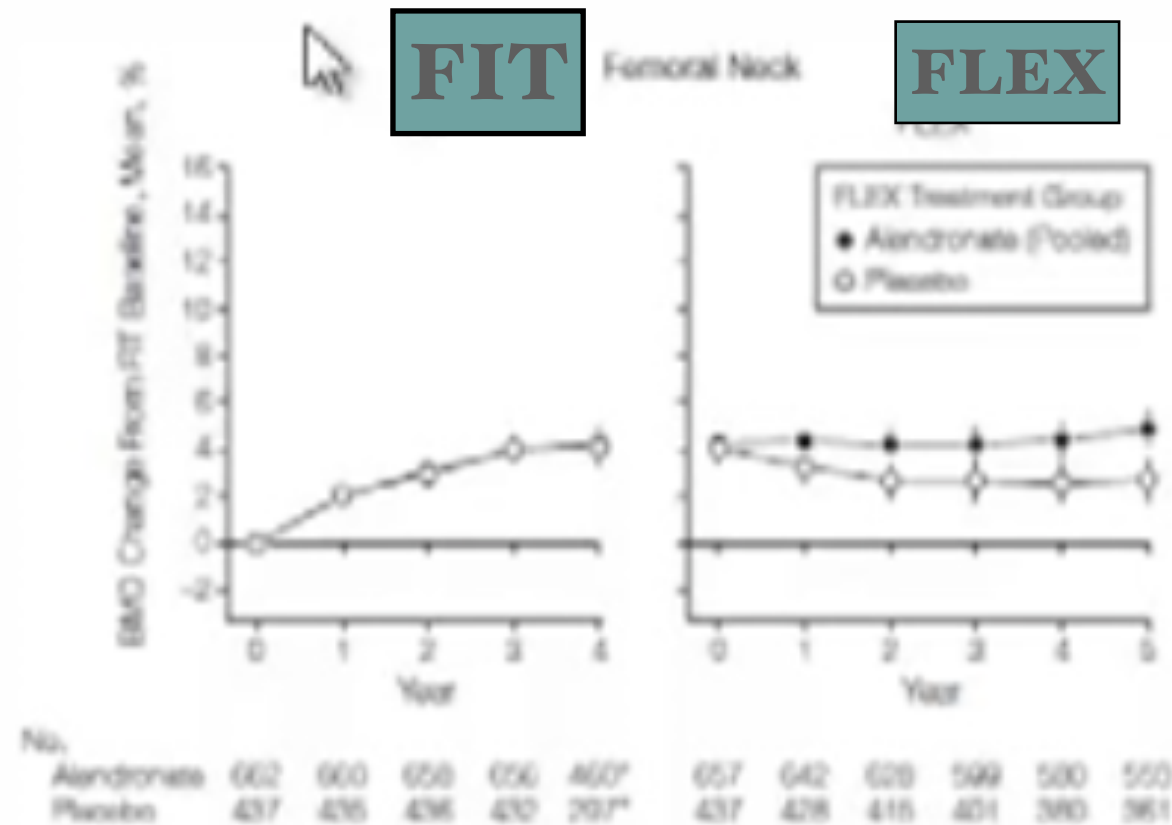
FLEX: Treatment Continuation Reduced Clinical Vertebral Fracture Risk

Zoom Slide



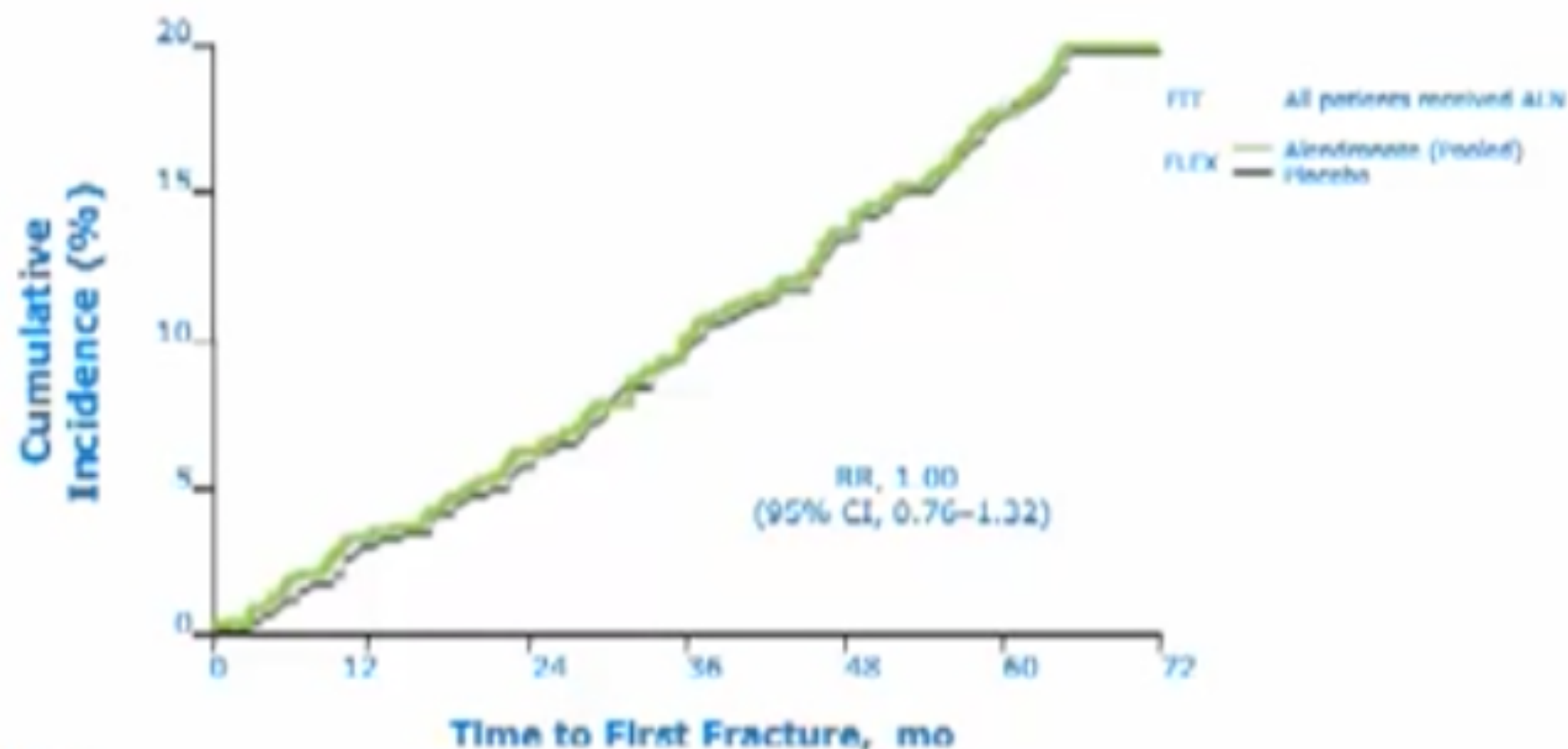
ALN = alendronate, BMD = bone mineral density, FIT = Fracture Intervention Trial, FLEX = FIT Long-term Extension, L3 = lumbar spine
Black DM, et al. JAMA. 2006;296:2027-2038.

FLEX: ALENDRONATE Treatment Continuation Maintained Increase in FN BMD



aln
plc

FLEX: Treatment Continuation Had No Effect on Nonvertebral Fracture Risk



No. at Risk

Placebo	437	421	410	396	373	355
Alendronate	662	642	619	585	565	537

RISEDRONATO ACTONEL

Estudos com extensão até 07 anos- **VERTNA/VERTMN/HIP**

Aprovado pelo FDA: Prevenção e tratamento da OPPM,
OP em homens
Prevenção e tratamento para homens e mulheres
em corticoterapia

Reduz o risco de *fraturas vertebrais* em torno de 41 a 49 %
fraturas não vertebrais em 36 %
fraturas de quadril em pacientes com OP grave

Significativa redução em 01 ano de tratamento em pacientes com fratura vertebral prévia

05 mg/ dia/vo
35 mg / semana/vo
150 mg/mes

RIS (DR)- liberação prolongada

Osteoporos Int (2012) 23:267–276
DOI 10.1007/s00198-011-1791-y

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of a novel delayed-release risedronate 35 mg once-a-week tablet

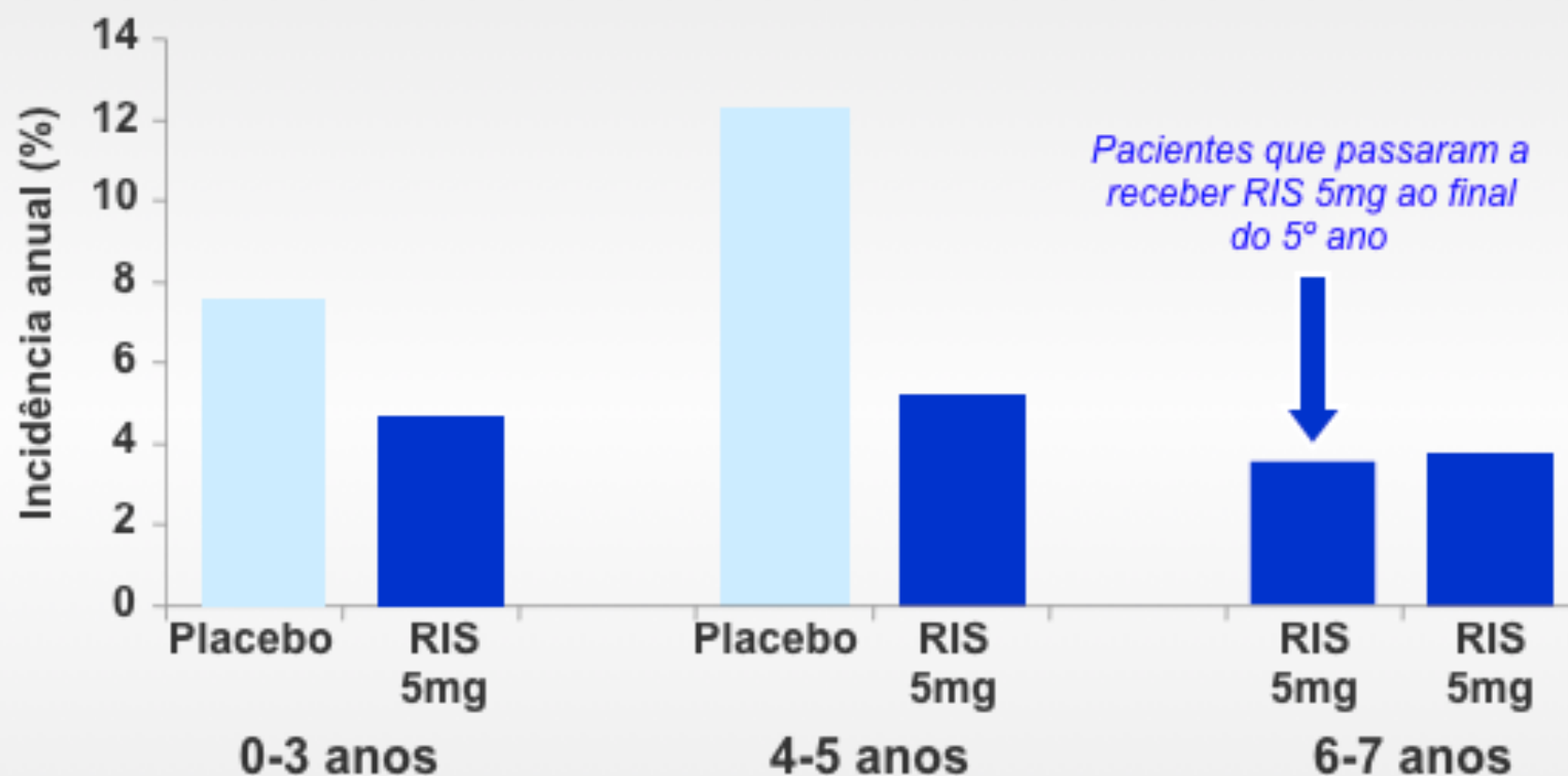
M. R. McClung · P. D. Miller · J. P. Brown · J. Zanchetta · M. A. Bolognese ·
C. L. Benhamou · A. Balske · D. E. Burgio · J. Sarley · L. K. McCullough ·
R. R. Recker

Estudo comparativo equivalencia de 35 mg de liberação prolongada risedronato (DR) administrada uma vez por semana antes ou depois de café da manhã e 5 mg de risedronato de liberação imediata (IR) administrada uma vez por dia antes do café da manhã no tratamento da osteoporose pós-menopausa, avaliado por mais de 2 Anos; A III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado.

VERT MN - Eficácia sustentada para fratura rx vertebral aos 07a

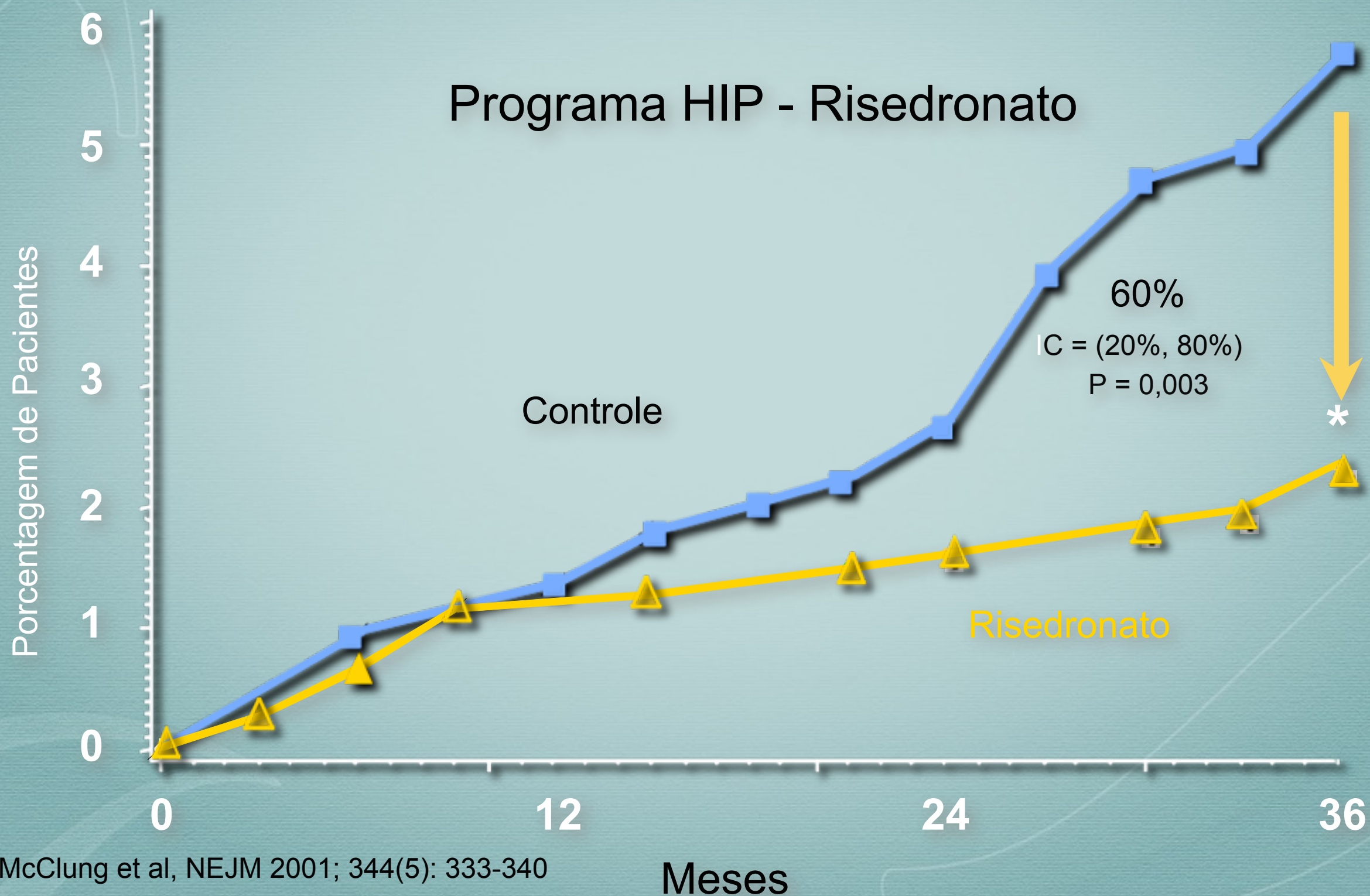
ESTUDO VERT-MN

Fraturas Vertebrais Radiográficas

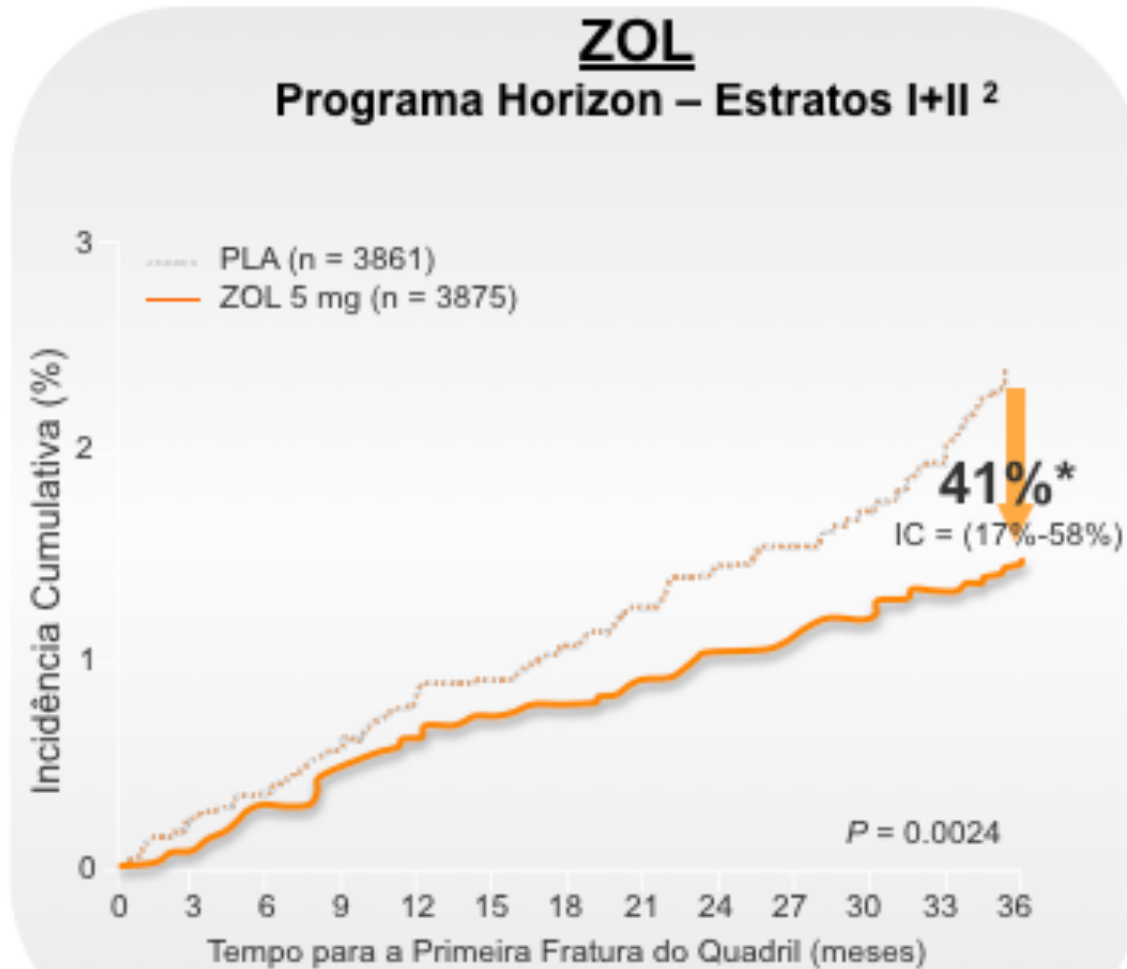
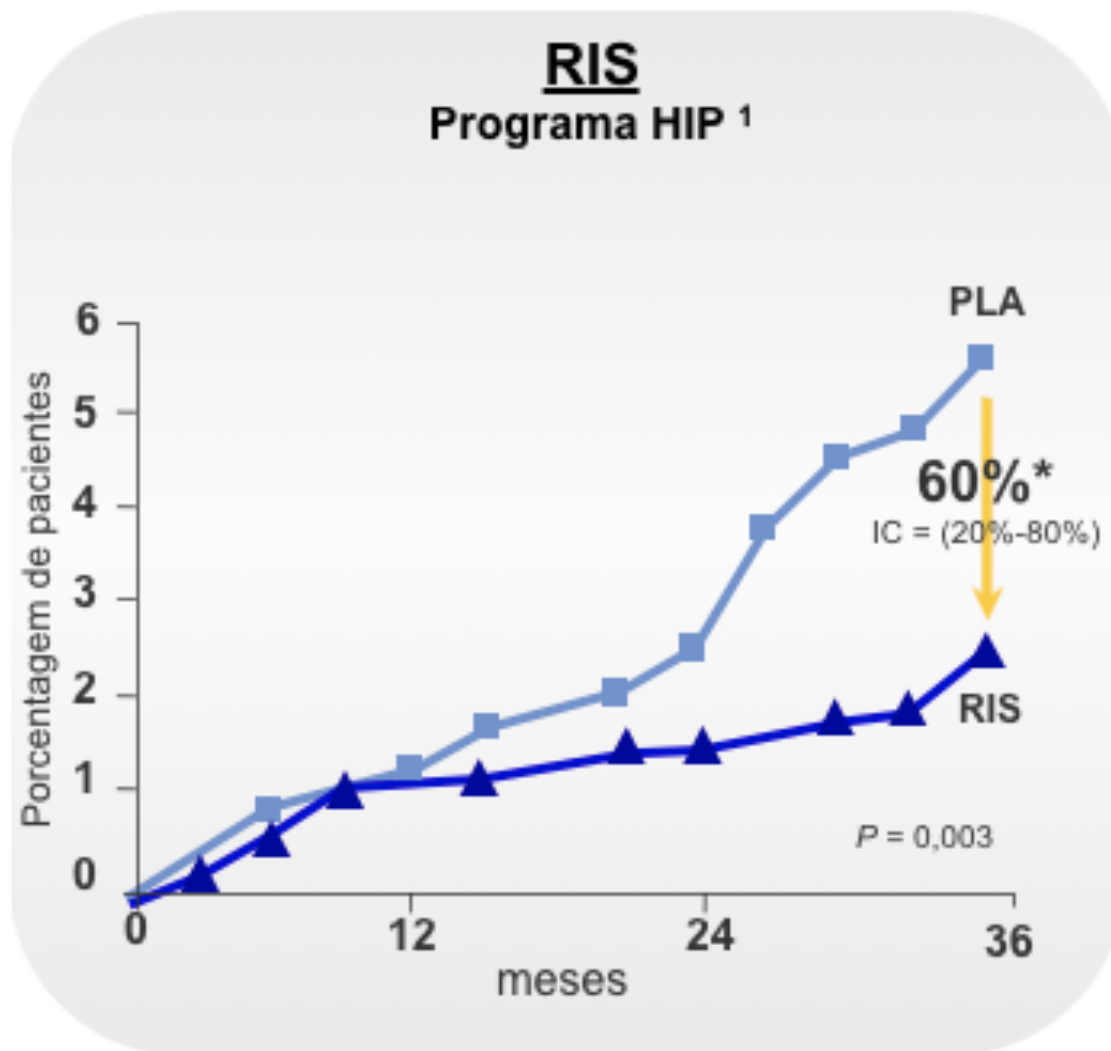


Incidência anual de fraturas representa o percentual de pacientes que tiveram quaisquer novas fraturas vertebrais dividido pelo número de anos no intervalo observado.

Efeito do Risedronato em Fraturas de Quadril em Osteoporose



RIS E ZOL - *FRATURA QUADRIL*



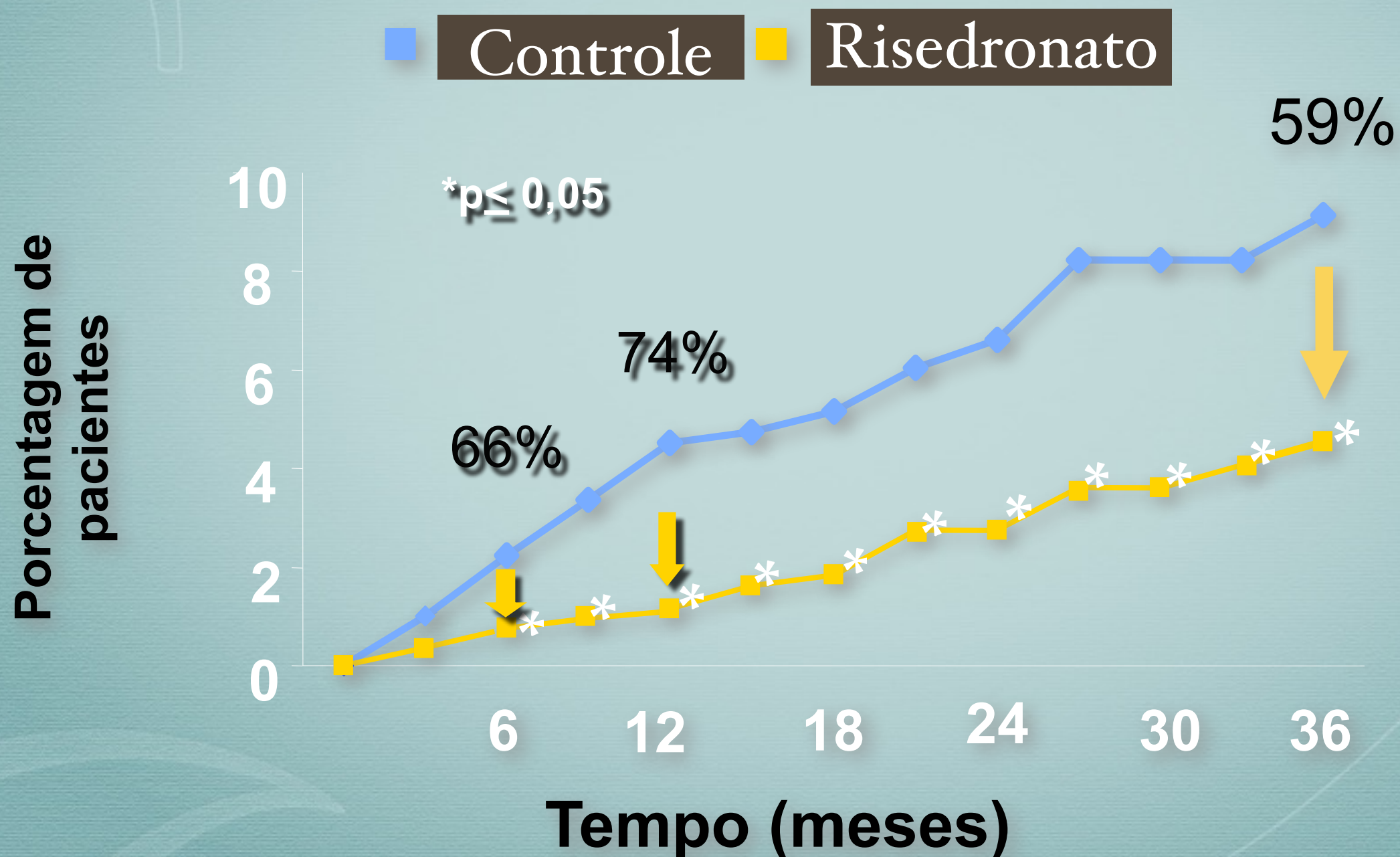
* Estudos não comparativos

1. McCullough et al, NEJM 2001; 344(5): 333-340

2. Black DM, et al. Presented at: ASBMR 28th Annual Meeting; September 15-19, 2006; Philadelphia, Pa. Abstract 1054

Redução do Risco de Fraturas Não Vertebrais já em 6 Meses

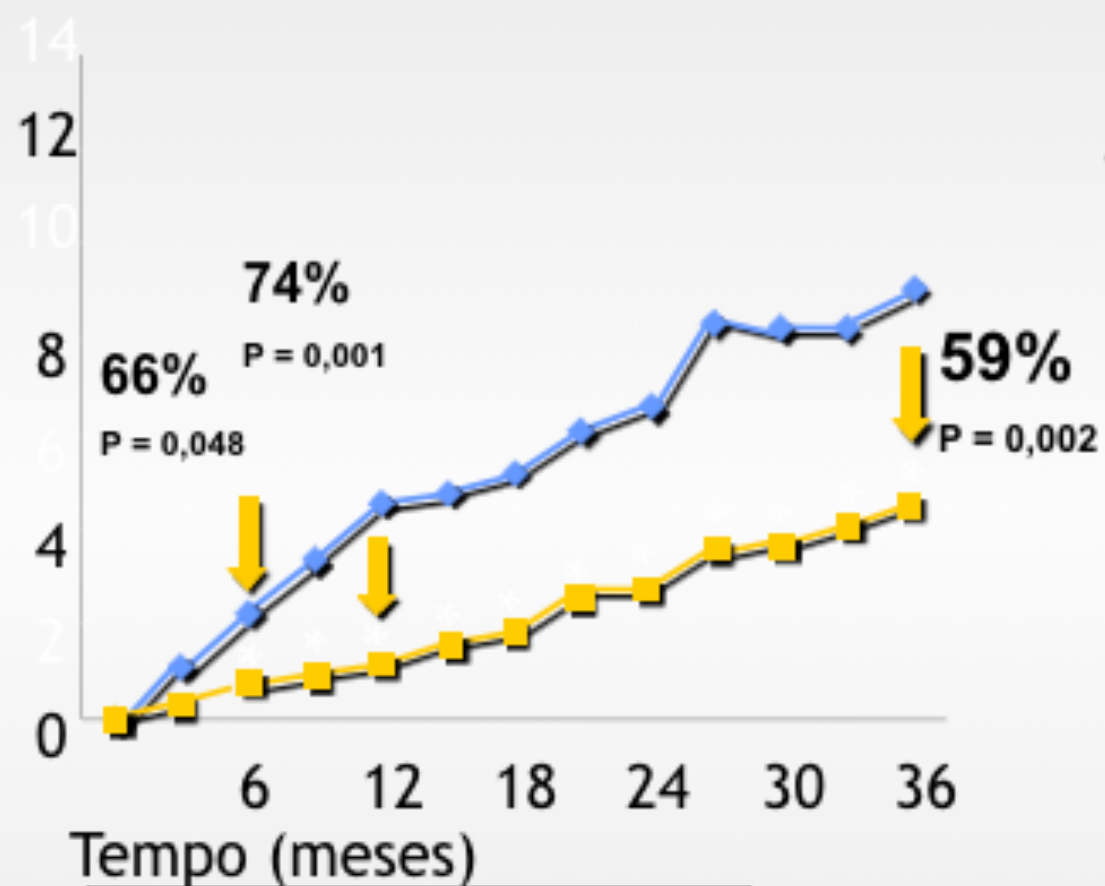
Mulheres com DMO coluna lombar T- score < -2,5



RIS ALN

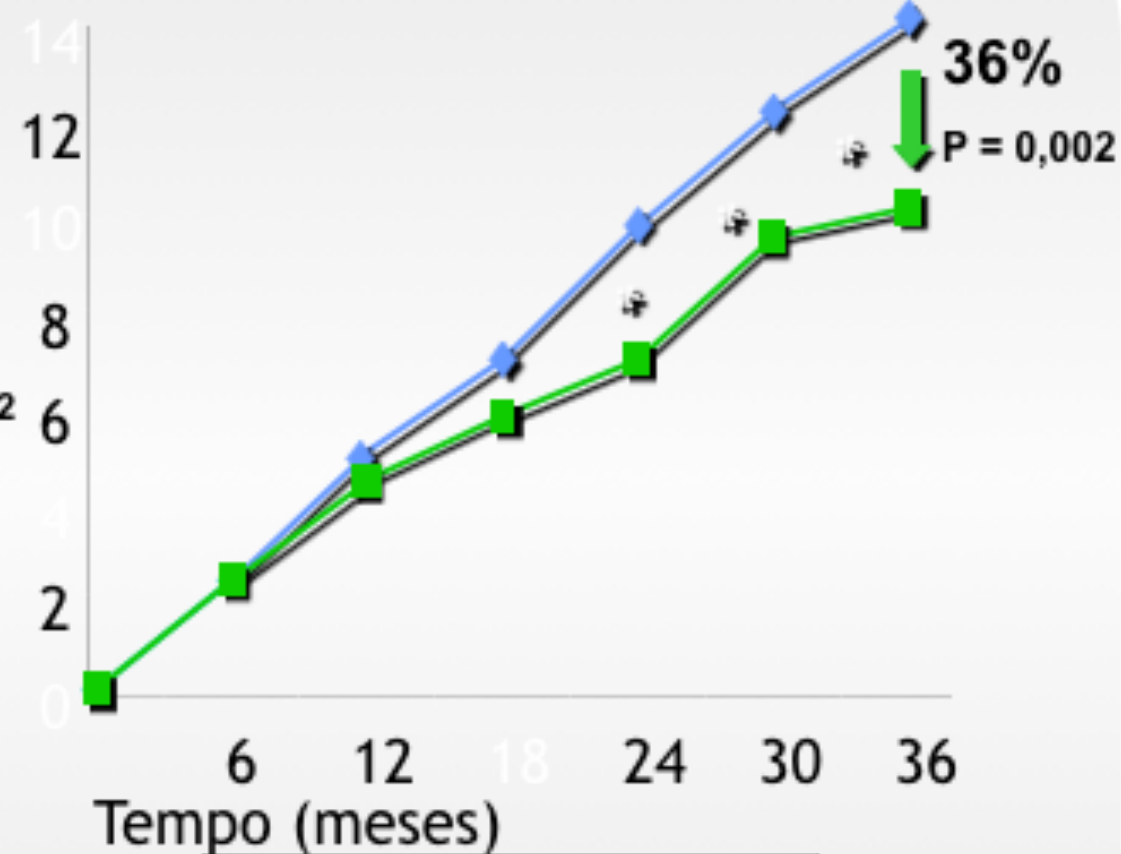
reducao do risco de fratura não vertebral

Controle Risedronato 5 mg/dia



**Significativo em
6 meses¹**

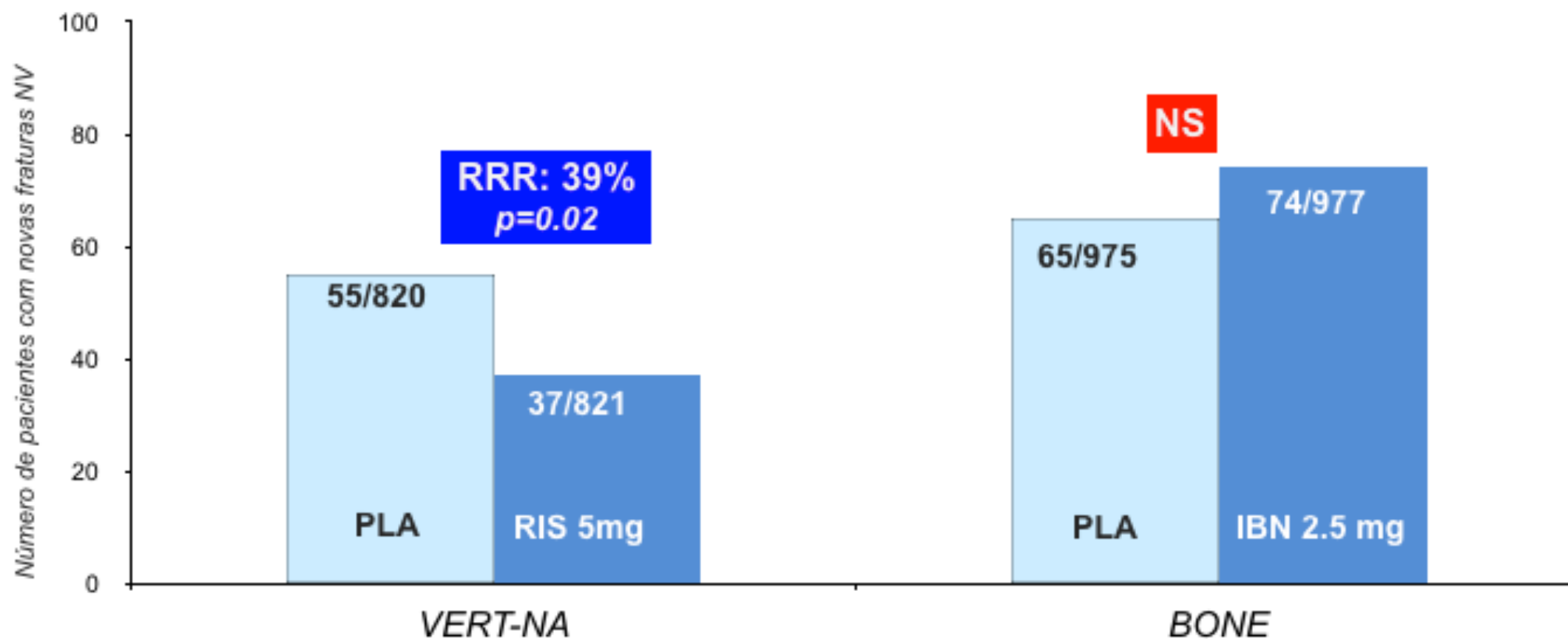
Controle Alendronato



**Significativo em
2 anos²**

RIS IBAN

reducao do risco de fratura não vertebral



* Estudos não comparativos

Ibandronato- Bonviva

Estudo BONE

Aprovado pelo FDA para o tratamento da OPPM

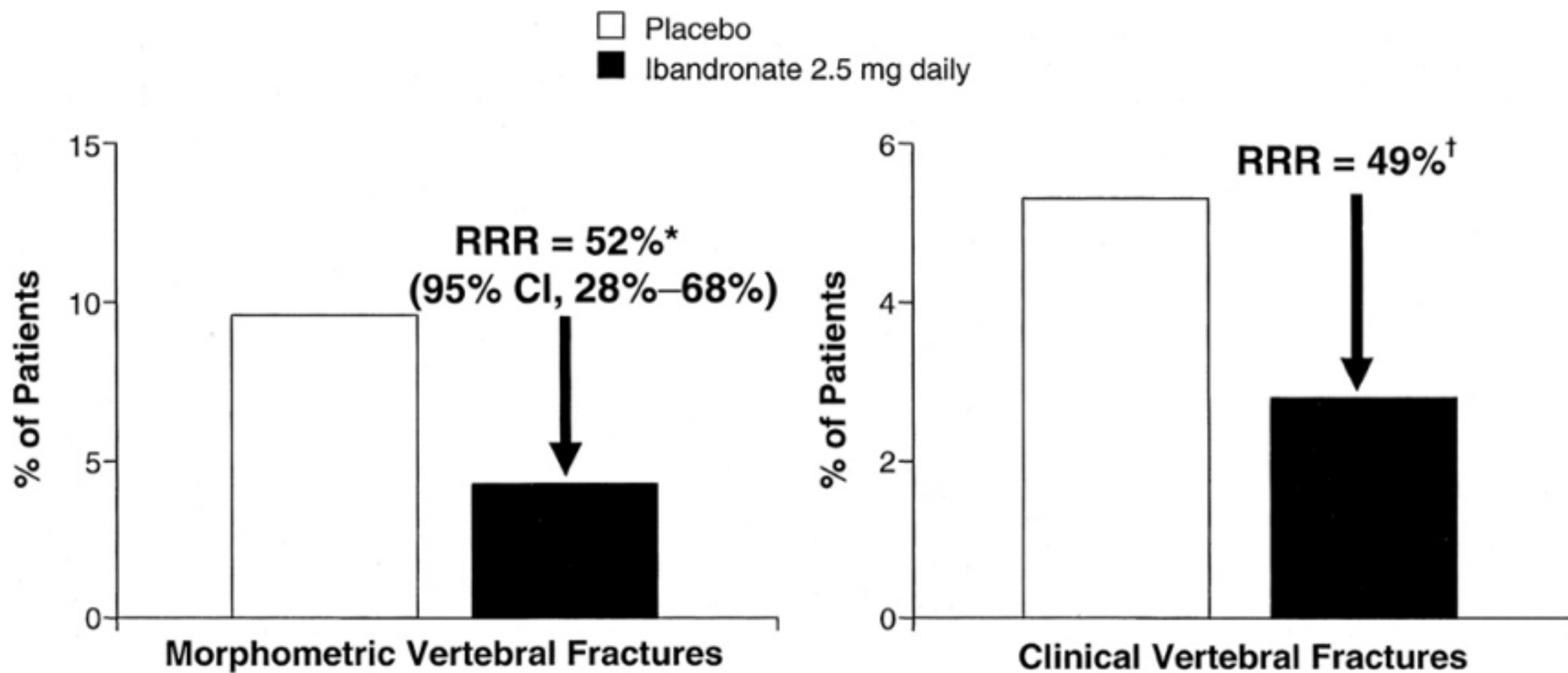
Redução : Risco de fratura vertebral por 50% em 03a
Risco de fratura não vertebral não foi documentada.

2,5mg /dia

150 mg/mes via oral

03 mg cada tres meses / EV

BONE



Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-1249.

Acido zolendronico-Aclasta

Estudos com extensão de 09 anos- HORIZON e 02 extensões

HORIZON PFT 03 anos : 7736 mulheres com OP versus placebo

Aprovado pelo FDA :

Prevenção e tratamento da OPPM

Prevenção e tratamento de OP para homens

Prevenção e tratamento de OP em homens e mulheres -corticoterapia

Reduz incidência de fraturas vertebrais em torno de **70%**,

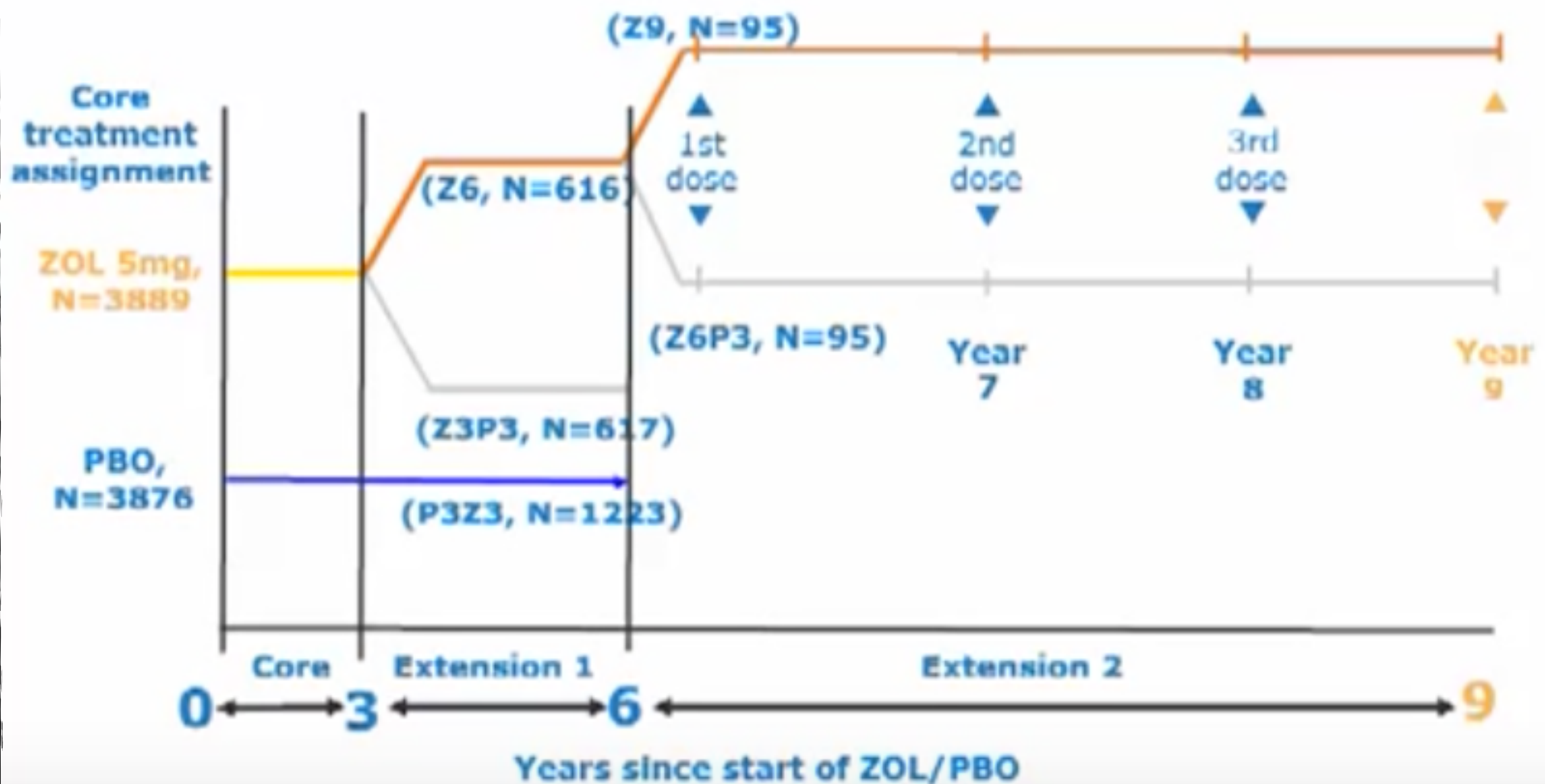
fraturas de quadril em torno de **41%**

fraturas não vertebrais em torno de **25%** em 03 a

05 mg EV /ano em 15 min

Black D M et al New England 2007; 356,1809-1822

HORIZON e duas extensões



HORIZON-PFT -

06anos

Segurança -sem alteração

BMD -discreta diminuicao da BMD naqueles pacientes que suspenderam tto

Fraturas - redução das fraturas vertebrais naqueles sob ZOL mas sem diferença em relação as fraturas *nao vertebrais*

Mulheres com alto risco para fraturas vertebrais devem continuar , outras podem suspender mantendo os benefícios

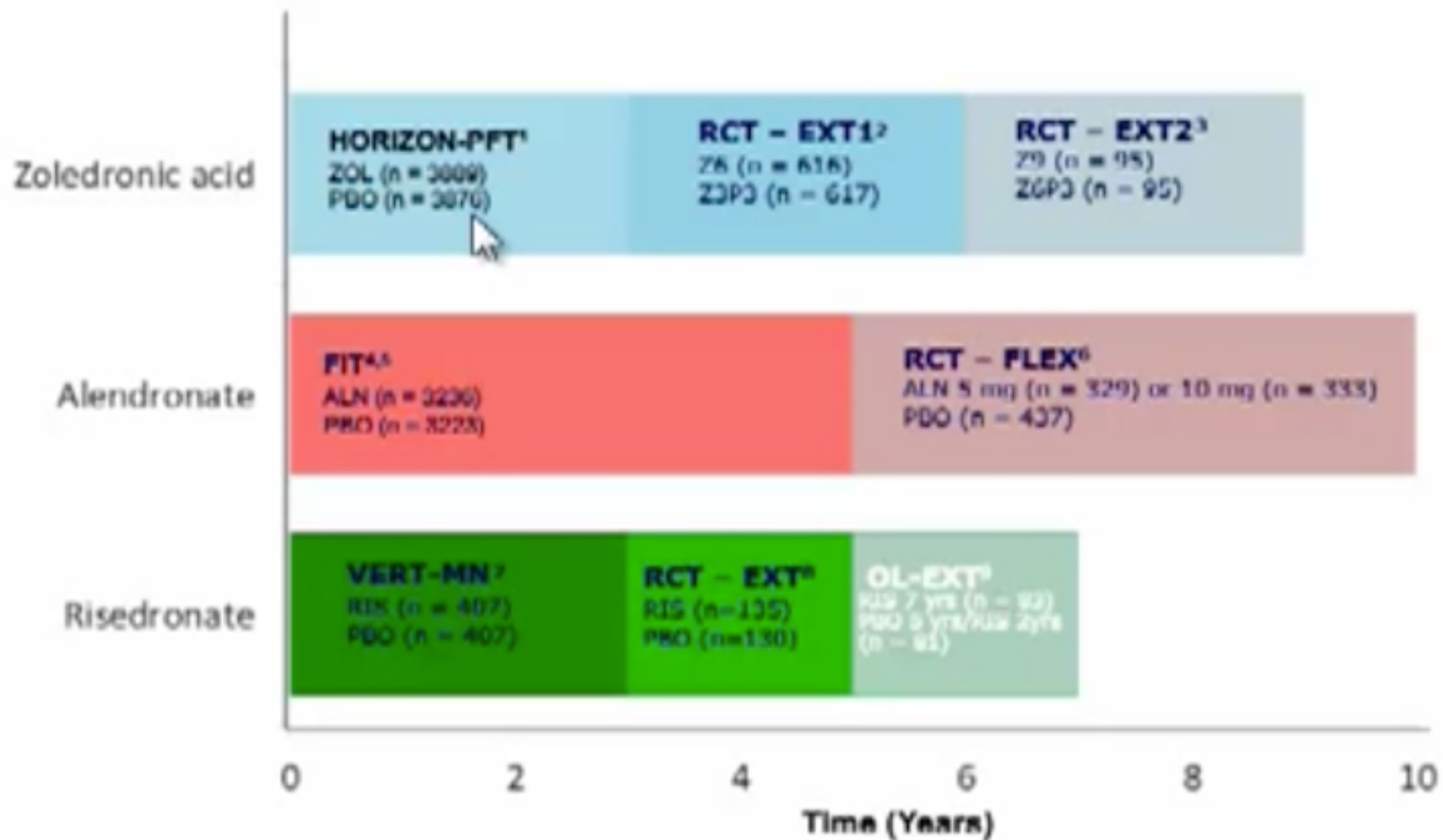
09 anos

Pouca evidencia em relação a benefícios quanto a continuidade do ZOL alem de 06 anos

Estudos de Extensão

Zoom Slide

Osteoporosis Treatment Extension Studies



ALN = alendronate; EXT = extension; EXT 1 = extension 1; EXT 2 = extension 2; FIT = Fracture Intervention Trial; FLEX = FIT Long-term Extension; HORIZON-PFT = HORIZON (zoledronic acid) and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly Fracture Trial; OL, Open-label; PBO = placebo; RCT = randomized controlled trial; RIS = risedronate; VERT-MN = Vertebral Fracture with Risedronate Therapy Multinational; Z3P3 = zoledronic acid treatment for 3 years followed by placebo for 3 years; Z6 = zoledronic acid treatment for 6 years; ZOL = zoledronic acid.
 1. Black DM, et al. *N Engl J Med*. 2007;356:1292-1301. 2. Black DM, et al. *J Bone Miner Res*. 2012;27:243-254. 3. *Abstract*. 4. Black DM, et al. *Lancet*. 1996;347:1517-1541. 5. Cummings S, et al. *JAMA*. 1998;280:1087-1093. 6. Black DM, et al. *JAMA*. 2000;283:2547-2556. 7. Magaziner JS, et al. *Ann Intern Med*. 2000;133:1075-1081. 8. Teasdale CB, et al. *JAMA*. 2003;289:1238-1244. 9. Mulholland DD, et al. *Calc Tissue Int*. 2006;78:443-448.

BFs vs. mortalidade

Mortalidade pode ser reduzida em torno de 28% , segundo o estudo do ZOL, depois de sofrer fratura de quadril

Avaliado também em metanálise

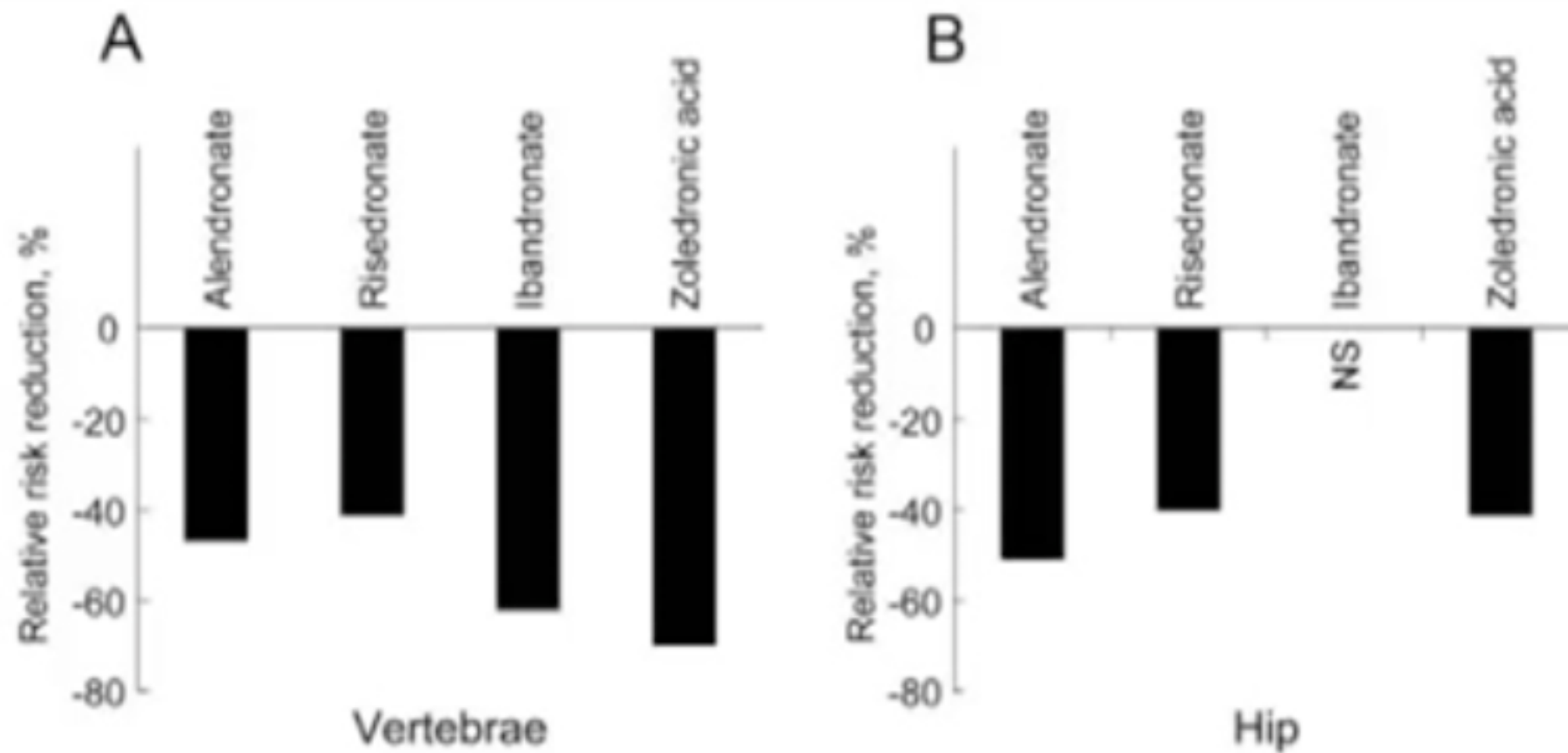
Mecanismos não bem identificados

Reduz risco de fratura

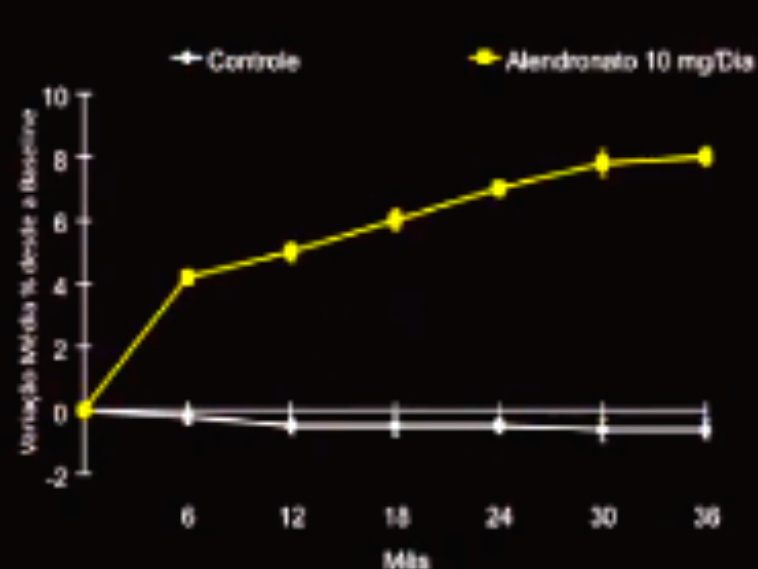
Impacto no processo de envelhecimento

Reduz o risco de Ca de colon

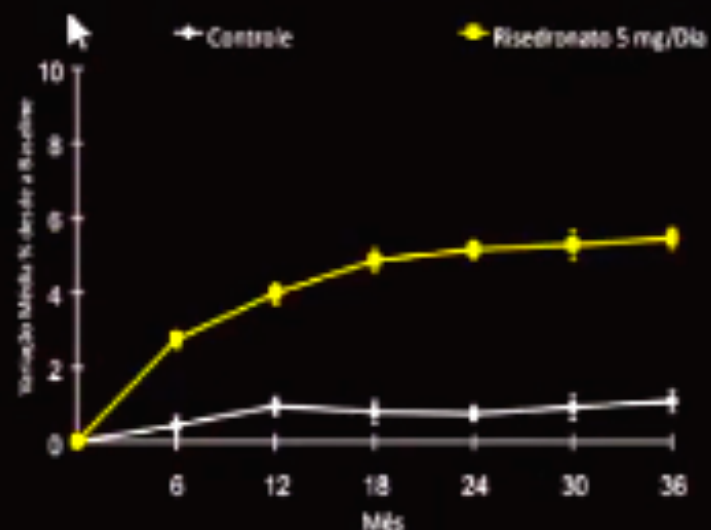
BFS e redução do risco de fratura



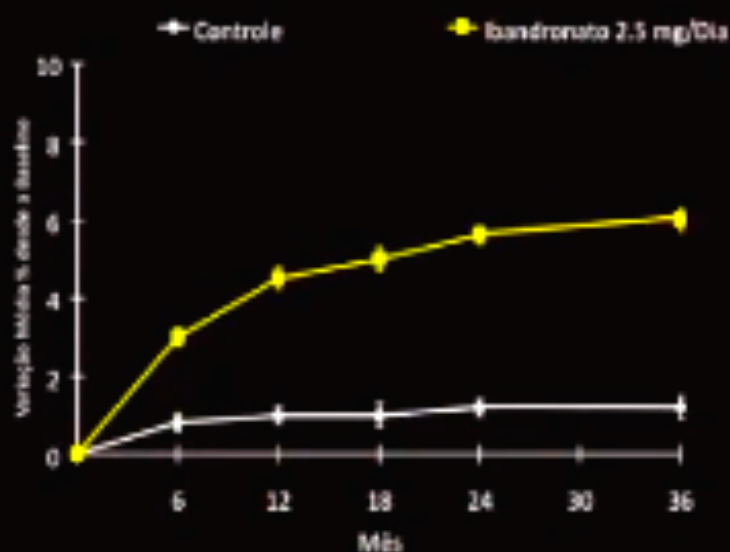
Bisfosfonatos e DMO da Coluna Lombar



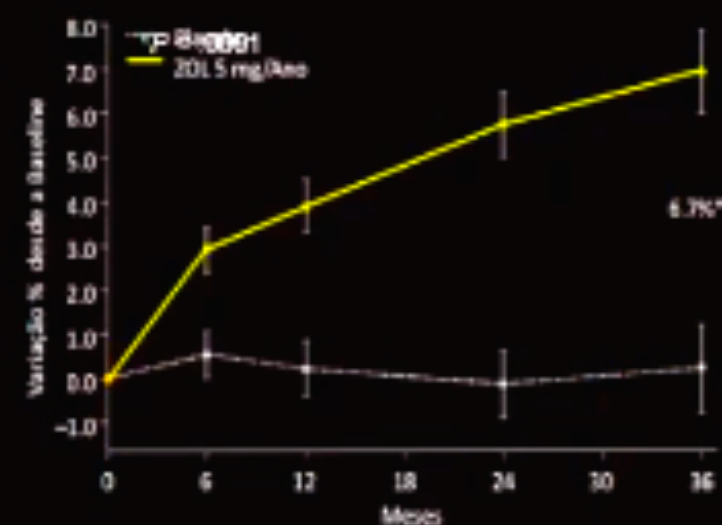
Harris ST, et al. JAMA 1999; 282:1344-52



Liberman UA, et al. N Engl J Med 1995;333:1437-43



Delmas PD, et al. Osteoporos Int 2004;15:792-8



Black DM, et al. Presented at: ASBMR 2006. Abstract 1054

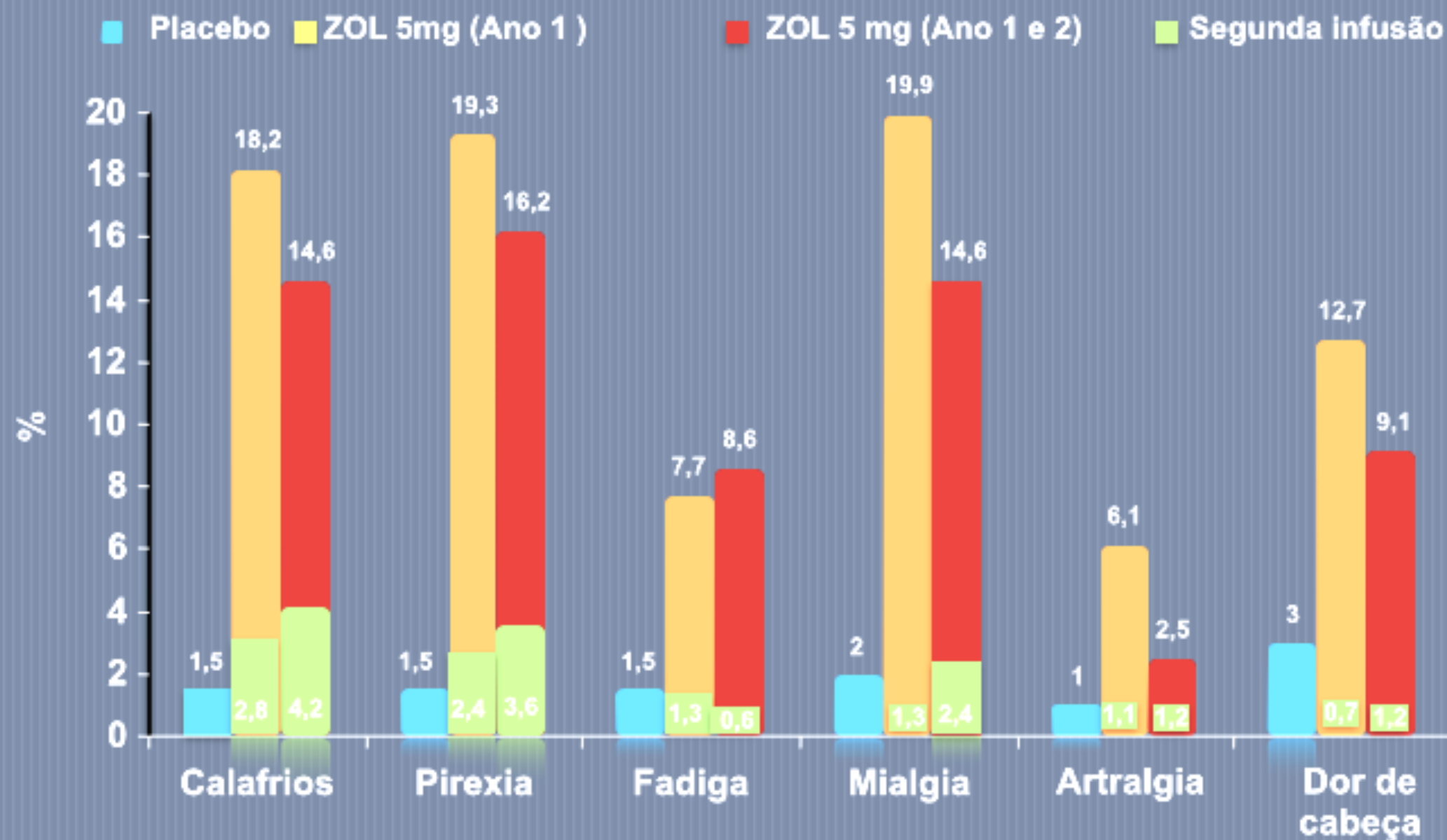
Segurança

Náuseas, diarreia, dores musculares
Sintomas flu like
Esofagite

Fibrilação atrial-
Câncer esofágico-
Doença renal-
Irite

Osteonecrose da Mandíbula-
Fratura atípica

EAs 3 dias na primeira e segunda aplicação



Osteonecrose de mandíbula

- Osteonecrose da Mandíbula (ONM) é uma área de osso exposto na região maxilo-facial na qual não há cicatrização por mais que 8 semanas após ser diagnosticada por um profissional de saúde.
- Condições relacionadas:
 - Recente extração dentária ou procedimento cirúrgico oral
 - Abrasão em região anatômica trauma-vulnerável
 - Ex: pacientes sem dentes, uso de prótese dentária
 - Infecção persistente (periodontite crônica intensa)
- Pode ser
 - *Sintomática ou assintomática*
 - *Infectada ou não infectada*
- Indicência:
 - *BF EV para mieloma ou ca de mama: 0,8 a 7%*
 - *BF oral para OP: 1/100.000 para 1.250.000 trats/anos.*



ONM

REVIEW

JBMR®

Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus

Aliya A Khan, Archie Morrison, David A Hanley, Dieter Felsenberg, Laurie K McCauley, Felice O'Ryan, Ian R Reid, Salvatore L Ruggiero, Akira Taguchi, Sotirios Tetradis, Nelson B Watts, Maria Luisa Brandi, Edmund Peters, Teresa Guise, Richard Eastell, Angela M Cheung, Suzanne N Morin, Basel Masri, Cyrus Cooper, Sarah L Morgan, Barbara Obermayer-Pietsch, Bente L Langdahl, Rana Al Dabagh, K. Shawn Davison, David L Kendler, George K Sándor, Robert G Josse, Mohit Bhandari, Mohamed El Rabbany, Dominique D Pierroz, Riad Sulimani, Deborah P Saunders, Jacques P Brown, and Juliet Compston, on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw

Author affiliations appear just before the reference list at the end of the article.

- Associada a terapia Oncológica BFs EV e Denosunab
- Na população em tratamento para OP a incidência é de 0,001% a 0,01 %

Fatores associados: Glicocorticóides , cirurgia mandibular ou maxilar, higiene oral deficiente, inflamação crônica, DM

Prevenção: Tratar a doença oral prévia , boa condição oral antes de iniciar

Naqueles pacientes com alto risco para ONJ pode se suspender temporariamente? quando a cirurgia oral se fizer necessária até a cicatrização completa da mesma

Points that could be discussed with the patient when informing about risks of bisphosphonate therapy include:

- Antiresorptive therapy for low bone mass use places them at low risk for ARONJ (the highest prevalence estimate in a large sample is 0.10%).
- The low risk for developing ARONJ can be minimized but not eliminated.
- An oral health program consisting of sound oral hygiene practices and re care may be the optimal approach for lowering the risk for developing ARONJ.
- There is no validated diagnostic technique currently available to determine which patients are at increased risk for developing ARONJ.
- Discontinuing bisphosphonate therapy may not eliminate any risk for developing ARONJ. However, discontinuation of bisphosphonate therapy may have a negative impact on the outcomes of low bone mass treatment. Therefore, significant dental

There is no validated diagnostic technique currently available to determine which patients are at increased risk for developing ARONJ.

Discontinuing bisphosphonate therapy may not eliminate any risk for developing ARONJ. However, discontinuation of bisphosphonate therapy may have a negative impact on the outcomes of low bone mass treatment. Therefore, significant dental risks need to be present to consider cessation of antiresorptive therapy for low bone mass, cancer or other off-label therapies. Discussion with all members of the healthcare team is recommended prior to discontinuing therapy.

Terapia antireabsortiva para OP coloca os pacientes com baixo risco de desenvolver ONM

O risco pode ser minimizado mas não abolido!

Prática de higiene oral pode minimizar as chances!

Não existe técnica validada para se reconhecer quem ira desenvolver ONM

Discontinuação dos BFS pode não eliminar as chances de desenvolver podendo ter impacto negativo no tratamento para se evitar fraturas futuras!

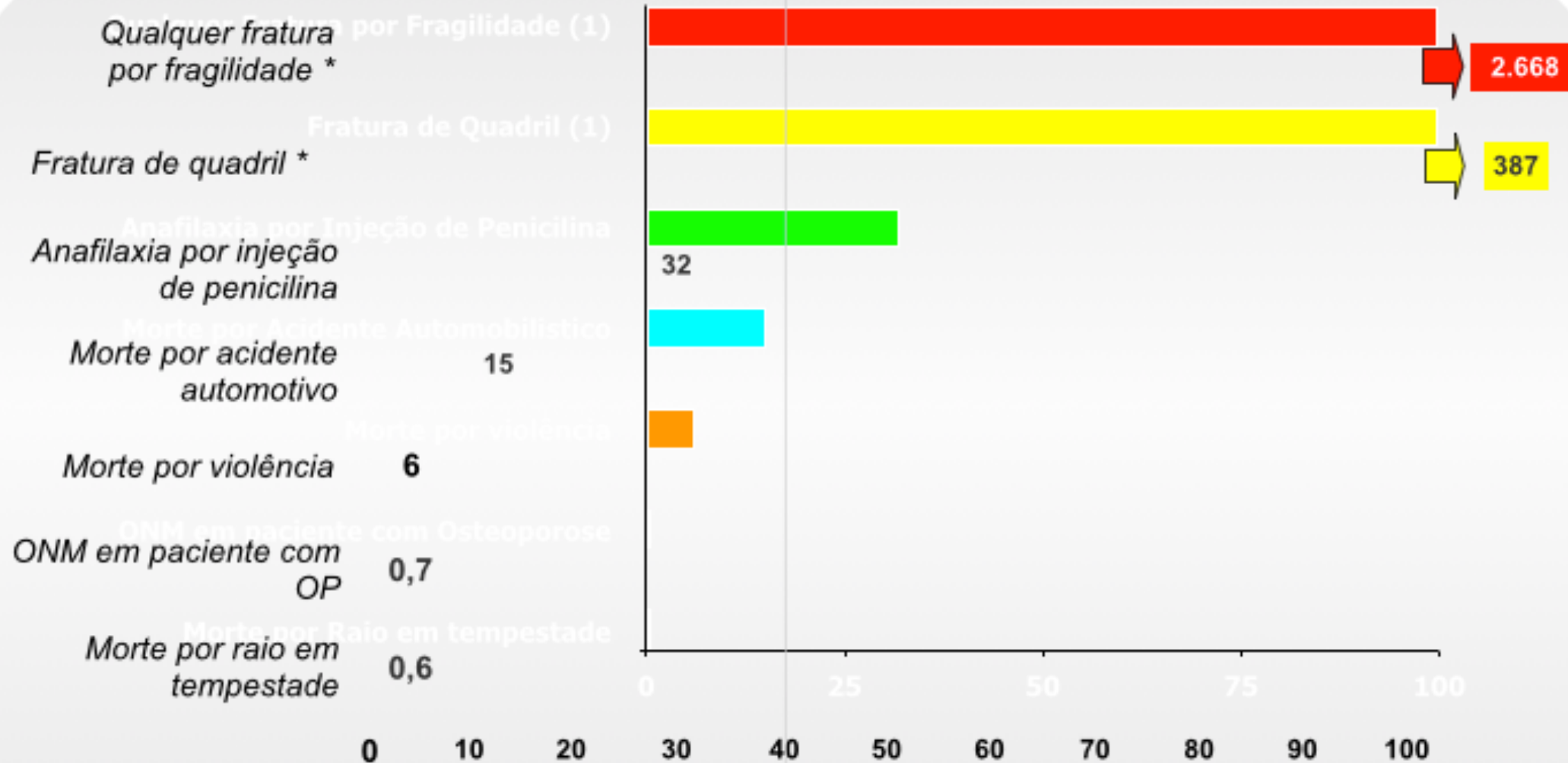
Portanto significativos riscos devem estar presentes para se considerar a suspensão da terapia Antiresb, discutir com todos os membros da equipe clinica a melhor conduta!

ONM

Droga	Pacientes ou Pacientes-ano	N° de casos
Alendronato	17,000 pacientes	0
Risedronato	19,000 pacientes	0
Ibandronato	12,000 pacientes	0
Zoledronato	12,000 pacientes	1*

** Houve também um caso no grupo placebo*

ONM



* Mulheres entre 65-69 anos (Suécia)

Risco por 100.000 pessoas /ano

FRATURAS FEMORAIS ATÍPICAS

Fratura a partir da região subtrocanterica até a região supracondileana
Traço oblíquo ou transverso curto
Mínimo trauma
Spike medial
Cortical lateral espessa



FRATURAS FEMORAIS ATÍPICAS

Dor prodrômica em 75% casos

A fratura é bilateral em 25 a 50 % dos casos

Retardo na consolidação óssea em 25% dos casos

Pode estar associada a glicocorticóides e inibidor da bomba de prótons

10% de todas fraturas subtrocantéricas

Pode estar associada com aumento da duração do tratamento

FRATURAS ATÍPICAS

REVIEW

JBMR®

Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research

Elizabeth Shane,* David Burr,* Bo Abrahamson, Felicia Cosman, Jeffrey R Curtis, Richard Devlin, Harry K Genant, Piet Geusens, Klaus Klausch, Alvin Ng, Jeri Nieves, Regis O'Keefe, Socrates Perakovic, Robert S Weinstein, and Michael P Whyte

ABSTRACT

Bisphosphonates (BPs) and denosumab reduce the risk of spine and nonspine fractures. Atypical femur fractures (AFFs) located in the subtrochanteric region and diaphysis of the femur have been reported in patients taking BPs and in patients on denosumab, but they also occur in patients with no exposure to these drugs. In this report, we review studies on the epidemiology, pathogenesis, and medical management of AFFs, published since 2010. **This newer evidence suggests that AFFs are stress or insufficiency fractures.** The original case definition was revised to highlight radiographic features that distinguish AFFs from ordinary osteoporotic femoral diaphyseal fractures and to provide guidance on the importance of their transverse orientation. The requirement that fractures be noncomminuted was relaxed to include minimal comminution. The periosteal stress reaction at the fracture site was changed from a minor to a major feature. The association with specific diseases and drug exposures was removed from the minor features, because it was considered that these associations should be sought rather than be included in the case definition. **Studies with radiographic review consistently report significant associations between AFFs and BP use, although the strength of associations and magnitude of effect vary.** Although the relative risk of patients with AFFs taking BPs is high, the absolute risk of AFFs in patients on BPs is low, ranging from 3.2 to 50 cases per 100,000 person-years. However, long-term use may be associated with higher risk (~100 per 100,000 person-years). **BPs localize in areas that are developing stress fractures; suppression of targeted intracortical remodeling at the site of an AFF could impair the processes by which stress fractures normally heal.** When BPs are stopped, risk of an AFF may decline. **Lower limb geometry and Asian ethnicity may contribute to the risk of AFFs.** There is inconsistent evidence that teriparatide may advance healing of AFFs. © 2014 American Society for Bone and Mineral Research.

FRATURAS DE STRESS OU DE INSUFICIÊNCIA

3.2 A 50 CASOS POR 100.000 PESSOAS/ANO

ASSOCIAÇÃO COM USO A LONGO PRAZO

SUPRESSÃO DA REMODELAÇÃO ÓSSEA PODERIA

PREJUDICAR A CONSOLIDAÇÃO DA FRATURA DE STRESS

SUSPENÇÃO DOS BFS DIMINUI RISCO FA

GEOMETRIA DOS MMIIS PODE CONTRIBUIR PARA O RISCO DE FRATURA

Table 3. ASBMR Task Force 2013 Revised Case Definition of AFFs

To satisfy the case definition of AFF, the fracture must be located along the femoral diaphysis from just distal to the lesser trochanter to just proximal to the supracondylar flare.

In addition, at least four of five Major Features must be present. None of the Minor Features is required but have sometimes been associated with these fractures.

Major features^a

The fracture is associated with minimal or no trauma, as in a fall from a standing height or less

The fracture line originates at the lateral cortex and is substantially transverse in its orientation, although it may become oblique as it progresses medially across the femur

Complete fractures extend through both cortices and may be associated with a medial spike; incomplete fractures involve only the lateral cortex

The fracture is noncomminuted **or minimally comminuted**

Localized periosteal or endosteal thickening of the lateral cortex is present at the fracture site ("beaking" or "flaring")

Minor features

Generalized increase in cortical thickness of the **femoral diaphyses**

Unilateral or bilateral prodromal symptoms such as dull or aching pain in the groin or thigh

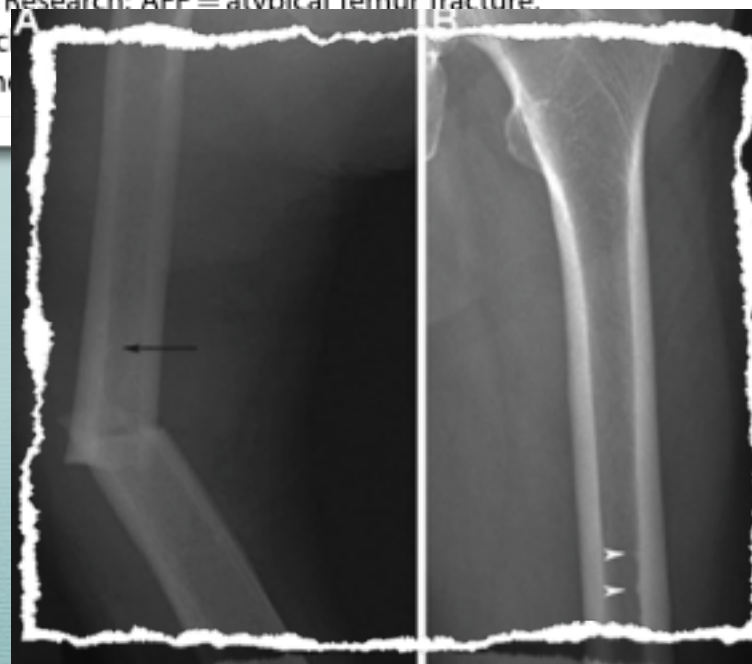
Bilateral **incomplete or complete femoral diaphysis fractures**

Delayed **fracture** healing

Changes are in bold.

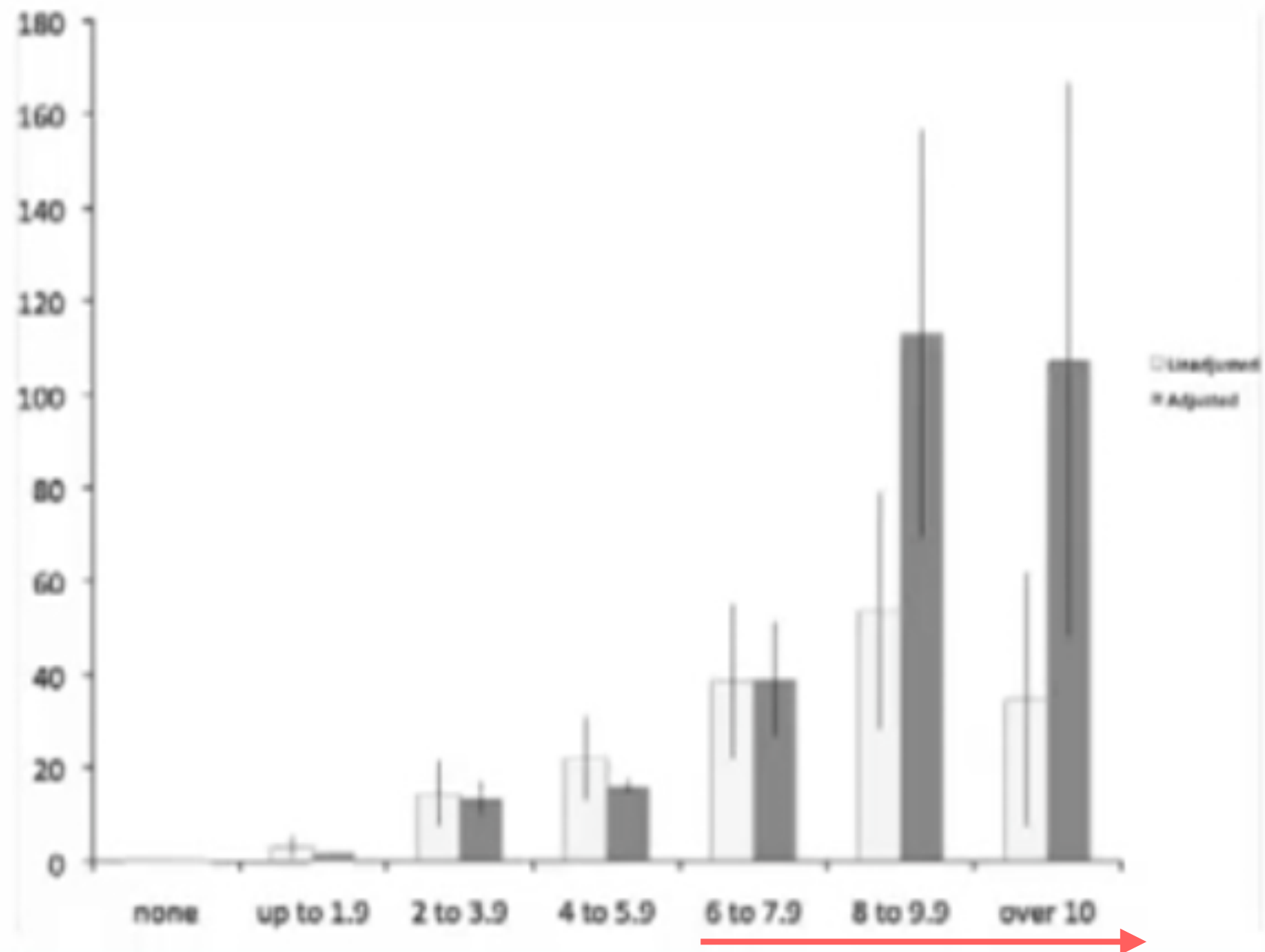
ASBMR = American Society for Bone and Mineral Research; AFF = atypical femur fracture.

^a**Excludes** fractures of the femoral neck, intertrochanteric fractures associated with primary or metastatic bone disease, periprosthetic fractures, and pathological fractures associated with primary or metastatic bone disease.



periprosthetic fractures, and pathological fractures associated with primary or metastatic bone disease.

FRATURAS ATÍPICAS X TEMPO DE USO DE BF_s



Benefícios vs. riscos / Tempo de uso

Treatment 3-4 years



Benefits
Hip, non-vertebral
and spine
reductions



Risks

Treatment Beyond 3-4
yrs



Benefits:
Only
spine
reductions



Risks

Treatment Beyond 6
yrs with ZOL or 10
years with ALN



Benefits
unproven



Risks
uncertain

Conduta na fratura atípica

Fratura completa- fixação IM? Placa MIS?

Fratura incompleta- fixação intramedular?

Retirada de carga ?

Suspender ANTIREB

Cálcio e vit D

PTH?

RE?

Denosunab?

Drug Holiday

Risco de fratura?
Perfil da droga?

Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment

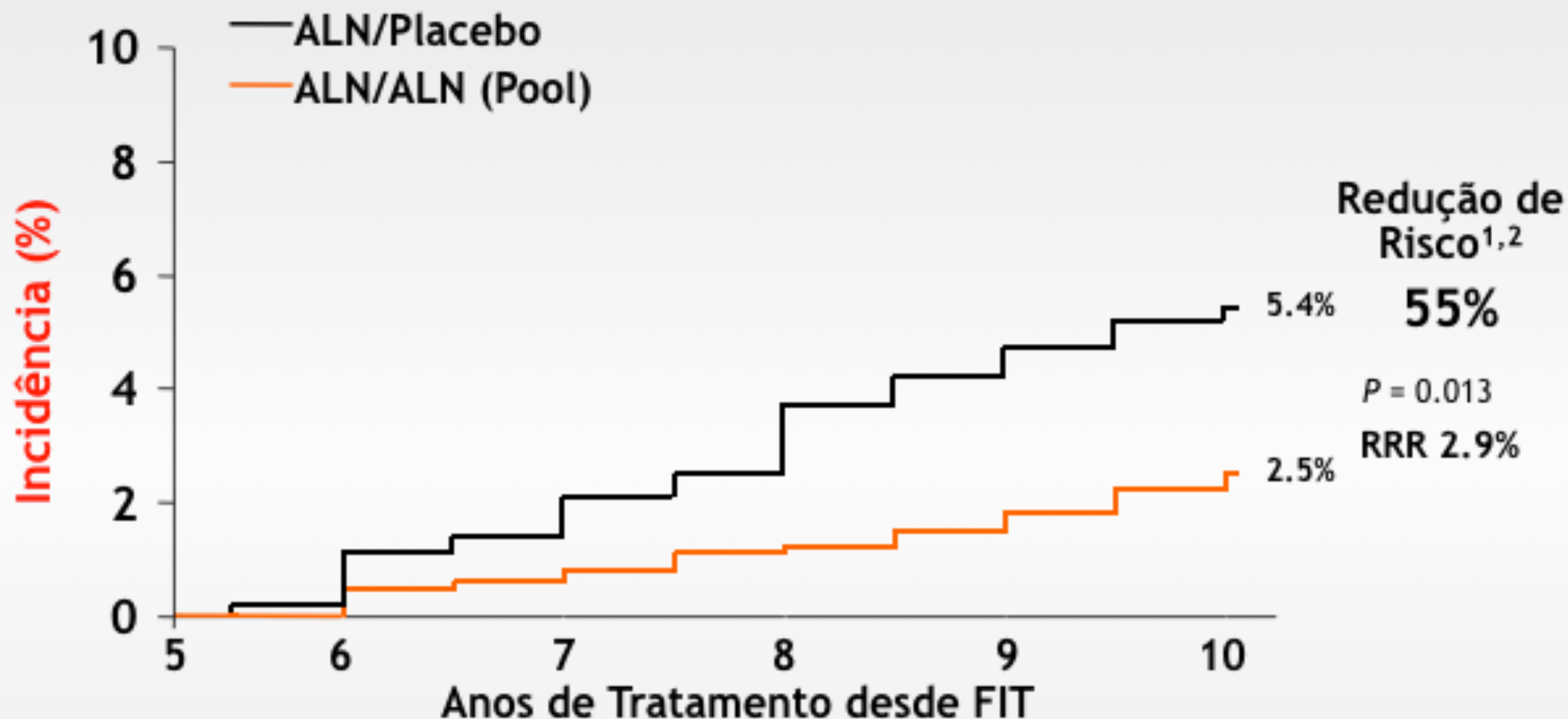
The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX):
A Randomized Trial

A suspensão do ALN em mulheres após 05 anos ocasiona ligeiro declínio na DMO e elevação dos marcadores mas sem apresentar risco de fratura vertebral maior que aqueles que mantiveram o tratamento, podendo ser suspenso o tratamento
Porem *aquelas com alto risco para fraturas vertebrais podem se beneficiar por além de 05 anos*

Black ET AL

Conclusions Women who discontinued alendronate after 5 years showed a moderate decline in BMD and a gradual rise in biochemical markers but no higher fracture risk other than for clinical vertebral fractures compared with those who continued alendronate. These results suggest that for many women, discontinuation of alendronate for up to 5 years does not appear to significantly increase fracture risk. However, women at very high risk of clinical vertebral fractures may benefit by continuing beyond 5 years.

Por quanto tempo usar?



ALN/Placebo, N:	437	436	428	425	419	412	404	398	392
ALN/ALN, N:	387	662	660	651	646	638	631	626	615
	597								

Manter o tratamento *em quem ? FLEX*

BFS previnem fraturas por 03 a 05 anos e os benefícios superam os riscos

Benefícios se mantêm com o tratamento em relação a redução das *fraturas vertebrais* sem evidencia em relação as *não vertebrais*

Portanto , naqueles pacientes com **alto risco para fraturas vertebrais** , manter o tratamento!

Tscore colo de femur < -2,5
Fratura vertebral prévia e Tscore < -2,0
Fratura durante a terapia

Zolendronato -

manter apos 03 anos? HORIZON

A maioria das mulheres podem suspender o tratamento após 03 anos

Porém aquelas com alto risco de fraturas vertebrais poderão se beneficiar com a manutenção do tratamento

BMD- Tscore: $< -2,5$

Fratura vertebral prévia e Tscore $< -2,0$

Fratura durante a terapia

Depois de 06 anos a maioria das mulheres podem suspender o tratamento por pelo menos 03 anos

Uso a longo prazo *outros Bfs*

Estudos limitados para RIS e IBAN

Continuação parece diminuir risco de fraturas (similar ao ALN e ZOL)

Suspensão resulta em rápida perda dos benefícios da terapia-

Características farmacológicas diferentes!

Apos descontinuação, não se pode assumir benefícios

Diferente do uso com ALN e ZOL

Sugestao de duração do tratamento e drug holiday

1562 Watts and Diab Long-Term Use of Bisphosphonates

J Clin Endocrinol Metab, April 2010, 95(4):1555–1565

TABLE 5. Suggested duration of bisphosphonate treatment and drug holidays

Patient's fracture risk	Suggested duration of treatment	Suggested duration of drug holiday ^a
Low	Treatment rarely indicated	NA
Mildly increased	Treat for approximately 5 yr	Stay off bisphosphonate until BMD decreases significantly or fracture occurs
Moderately increased	Treat for 5–10 yr	Stay off bisphosphonate for 2–3 yr (or less if BMD decreases or fracture occurs)
High	Treat for 10 yr	Stay off bisphosphonate for 1–2 yr (or less if BMD decreases or fracture occurs); alternate medication (e.g. raloxifene, teriparatide) may be given during the holiday from bisphosphonates

Duration is based largely on personal opinion.

^a Longer holidays might be appropriate for patients treated with bisphosphonates that bind most strongly to bone (*i.e.* zoledronic acid, alendronate), whereas shorter holidays might be considered for patients treated with compounds that bind less strongly (*i.e.* risedronate, ibandronate).

Baseada no risco clinico de cada paciente- BMD -e fratura

DRUG HOLIDAY

quanto tempo?

Tempo **MAIOR** para drogas com **MAIOR afinidade** no esqueleto(ZOL)
Tempo **menor** para as com **menor afinidade** (RIS)

Pacientes com Baixo Risco:

RIS- 01 ano

ALN - 02 anos

ZOL- 03 anos

Pacientes de Alto Risco:

Manter medicação- ate 10 anos

Mudar medicação (switch to)- alterar mecanismo de ação

-droga anabólica? ação mista?

FALHA do tratamento?

Paciente: Doença associada? Causa secundária?
Ca e vit d?
Adesão ao tratamento?
Variação do CTX?

Droga: Biodisponibilidade?

Densitometria: Qualidade?

Co-administration of Antiresorptive and Anabolic Agents: A Missed Opportunity

Ego Seeman,¹ and T John Martin²

¹Departments of Medicine and Endocrinology, Austin Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

²St. Vincent's Institute of Medical Research and the Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Australia

Apesar de vários estudos terem demonstrado *efeito aditivo da terapia combinada*, os resultados ainda são inconclusivos.

Porem permanece ainda de potencial valor !

Inexistência de dados relativos a *diminuição do risco de fratura*.

Estudos sobre os efeitos da eficácia antifratura comparando terapia única x combinada não podem ser realizados em humanos .

Esforços devem ser direcionados em melhorar os métodos para se avaliar os reais efeitos dessa terapia na *composição óssea , microarquitetura e resistência óssea* .

Consolidação de fraturas

Osteoporos Int (2015) 26:431–441
DOI 10.1007/s00198-014-2903-2

REVIEW

Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Y.-T. Li • H.-F. Cai • Z.-L. Zhang

Bfs não afetam diretamente os osteoblastos-mas poderiam atrasar a remodelação óssea do calo rígido envolvendo os osteoclastos-

A administração precoce de Bfs após a cirurgia não compromete o tempo de consolidação da fratura- não havendo diferença significativa na taxa de retardo de consolidação ou pseudoartrose.

Alem do mais, a recuperação da fratura seria mais afetada pela estabilização dada pela fixação cirurgia do que pelos efeitos da medicação

A eficácia antireab. dos BFs administrados após a cirurgia deve afetar positivamente a taxa de fraturas subsequentes

JBJS

The Journal of
Bone & Joint Surgery

Alendronate Improves Screw Fixation in Osteoporotic Bone

Antonio Moroni, MD; Cesare Faldini, MD; Amy Hoang-Kim, BSCH; Francesco Pegreffi, MD; Sandro Giannini, MD

J Bone Joint Surg Am, 2007 Jan; 89 (1): 96 -101 . <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.F.00484>

Conclusions: These data show that weekly systemic administration of alendronate improves pin fixation in cancellous bone in elderly female patients with osteoporosis. We observed a twofold increase in extraction torque with the pins implanted in cancellous bone. These results support the use of alendronate in the treatment of osteoporotic pertrochanteric fractures to improve screw fixation in the femoral head.

Administração semanal de ALN *melhora a fixação dos parafusos em osso esponjoso em pacientes idosas com OP* resultando em maior resistência e tamanho do calo ósseo.

Administração da dose retardada parece ser superior que no momento do trauma

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH
Volume 22, Number 6, 2007
Published online on March 19, 2007; doi: 10.1359/JBMR.070318
© 2007 American Society for Bone and Mineral Research

Optimal Timing of a Single Dose of Zoledronic Acid to Increase Strength in Rat Fracture Repair

Negin Amanat,^{1,2} Michelle McDonald,¹ Craig Godfrey,¹ Lynne Bilston³ and David Little^{1,4}

ABSTRACT: We hypothesized that ZA treatment would bolster fracture repair. In a rat model for closed fracture healing, a single dose of ZA at 0, 1, or 2 wk after fracture significantly increased BMC and strength of the healed fracture. Delaying the dose (1 or 2 wk after fracture) displayed superior results compared with dosing at the time of fracture.

STRENGTH WITH A SINGLE DOSE OF ZA

871

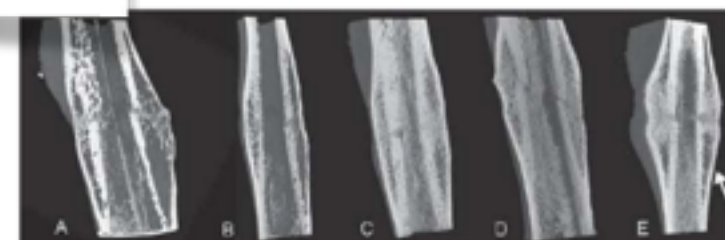


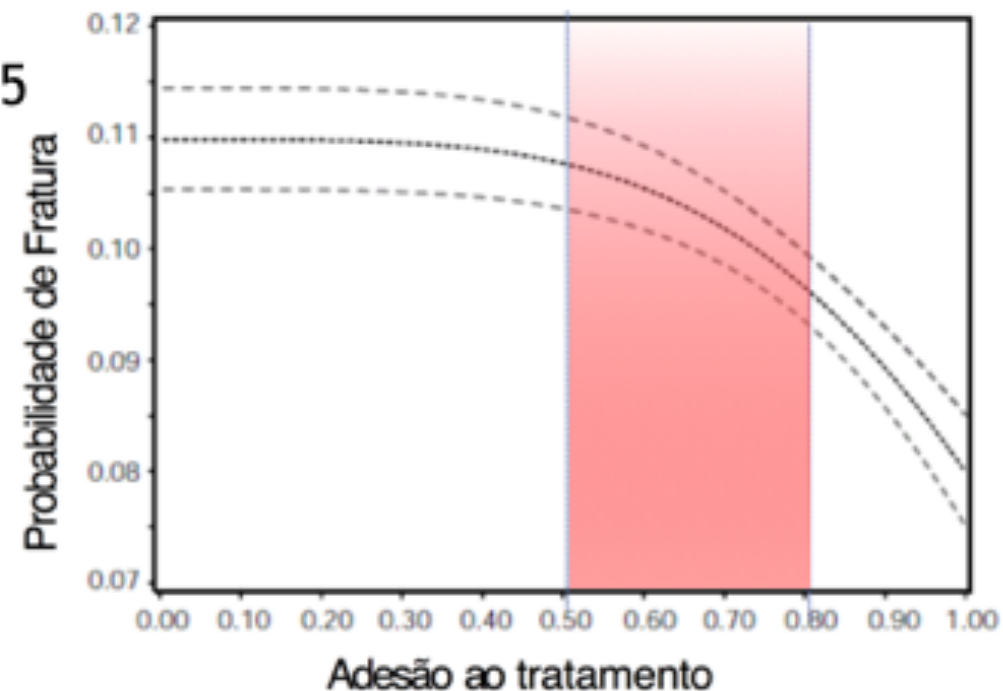
FIG. 1. 3D longitudinal cross-sections of the fracture callus at 6 wk reconstructed from μ CT scans for (A) saline, (B) local, (C) T0, (D) T1, and (E) T2. The images show a 15-mm length of the diaphysis, which contains the fracture (images not to scale). The differences in the internal structure of the control callus and treated calluses are evident. The control callus contains no mineralized tissue between the original cortical bone and the neo-cortex, except for around the original fracture line. The treated groups, however, contain an intricate network of interconnected trabecular bone between the cortices. The arrow indicates the region in outer callus area of the T2 group that does not contain the network of trabecular bone in contrast with the other ZA treatment groups.

Conclusions: The timing of a single systemic dose of ZA plays an important role in the modulation of callus properties in this rat fracture model; delaying the single dose produces a larger and stronger callus.
J Bone Miner Res 2007;22:867–876. Published online on March 19, 2007; doi: 10.1359/JBMR.070318

A administração em ratos do ZOL ou a 2 semanas após a fratura demonstrou efeitos superiores do que quando administrados no momento da fratura

ADESÃO

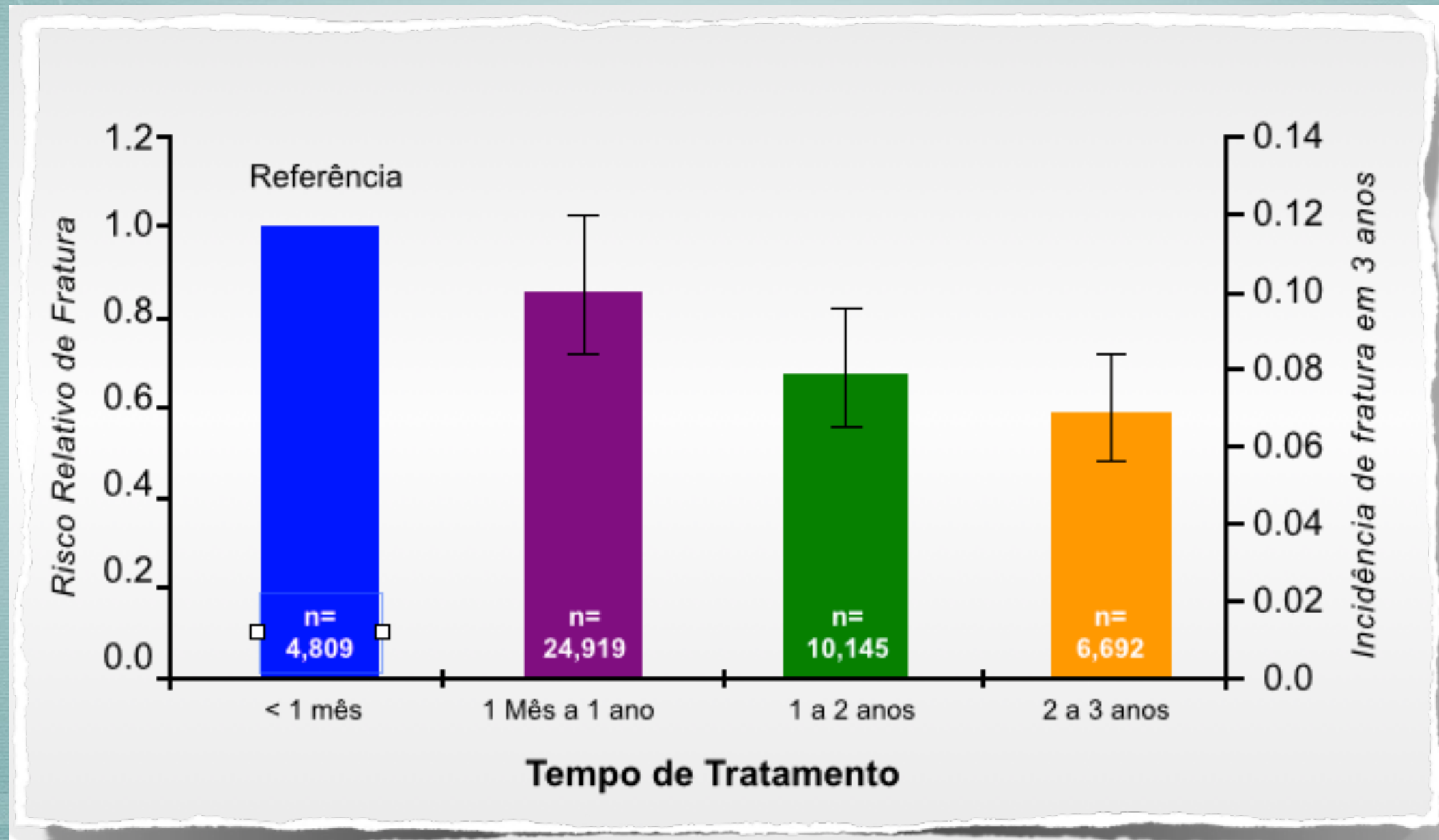
- **Mais de 50%** dos pacientes abandonam o tratamento ao final do 1º ano. ^{1,2,3}
- ↓ Adesão
- ↑ incidência de fraturas ^{4,5}



50%: sem resposta quanto a diminuição do risco de fraturas
75%: resposta subótima

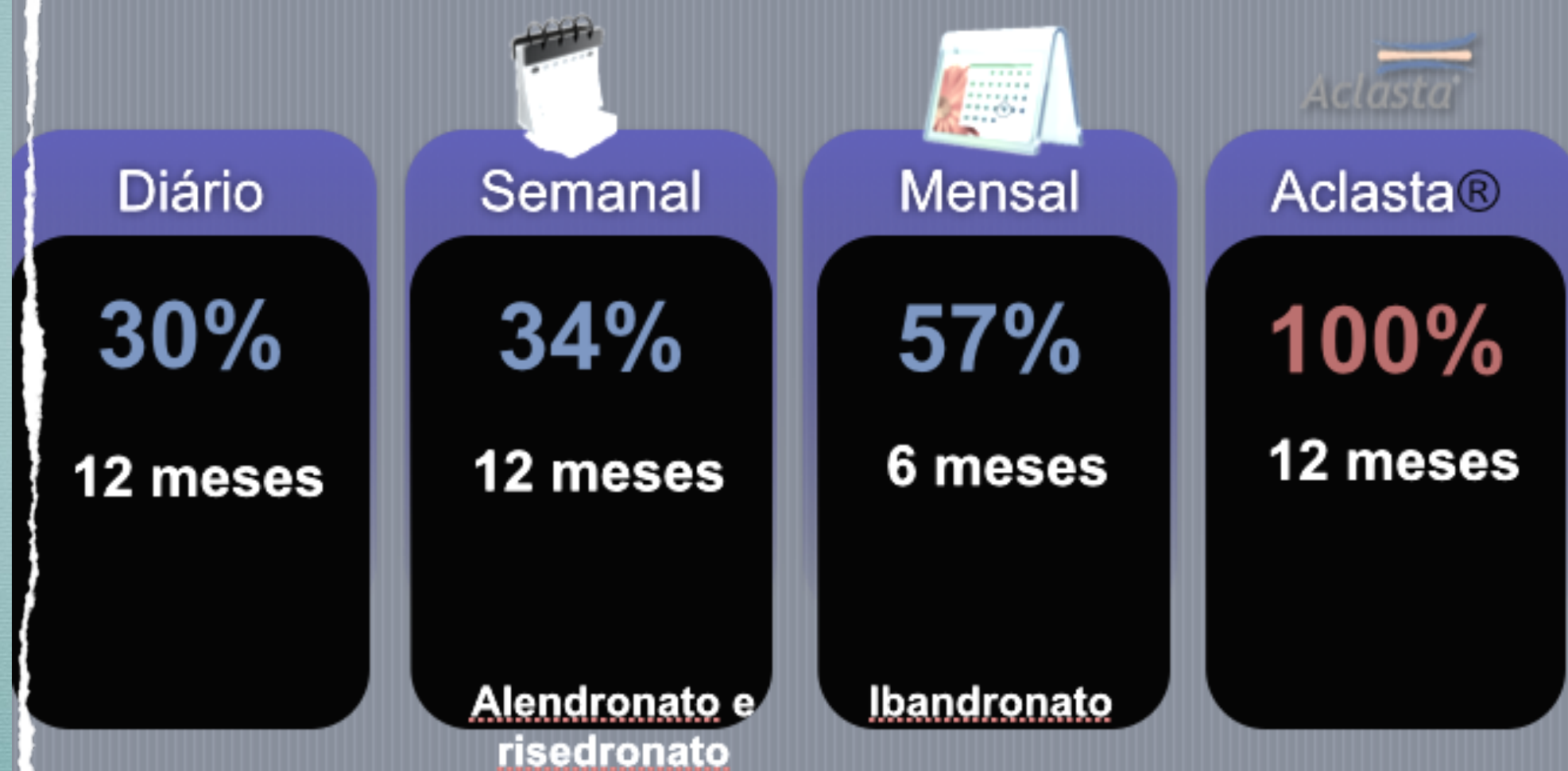
1. Tosteson AN, et al. 2003, Am J Med 115:209–216
2. Caro JJ, et al. 2004, Osteoporos Int 15:1003–1008
3. Huybrechts KF, et al. 2006, Bone 38:922–928

AUMENTO DA ADESÃO X DIMINUIÇÃO DA INCIDÊNCIA DE FRATURAS



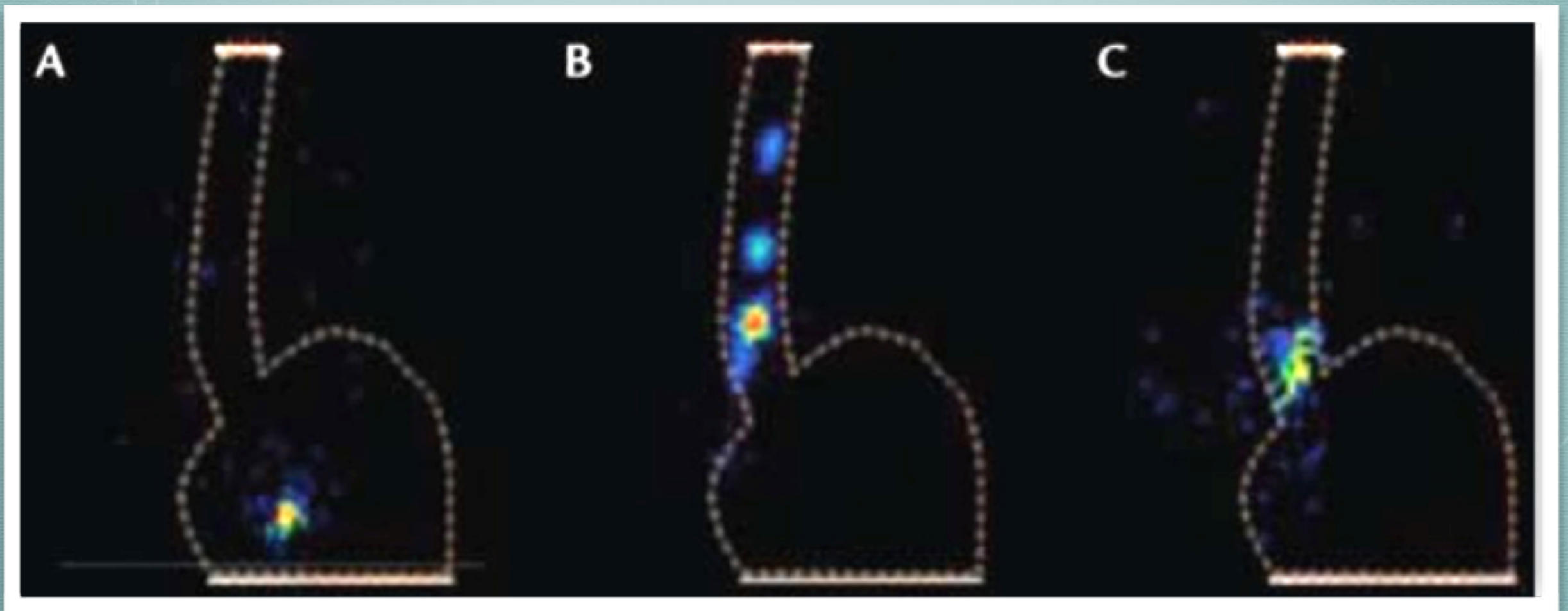
Adesão x Dose

Adesão ao tratamento

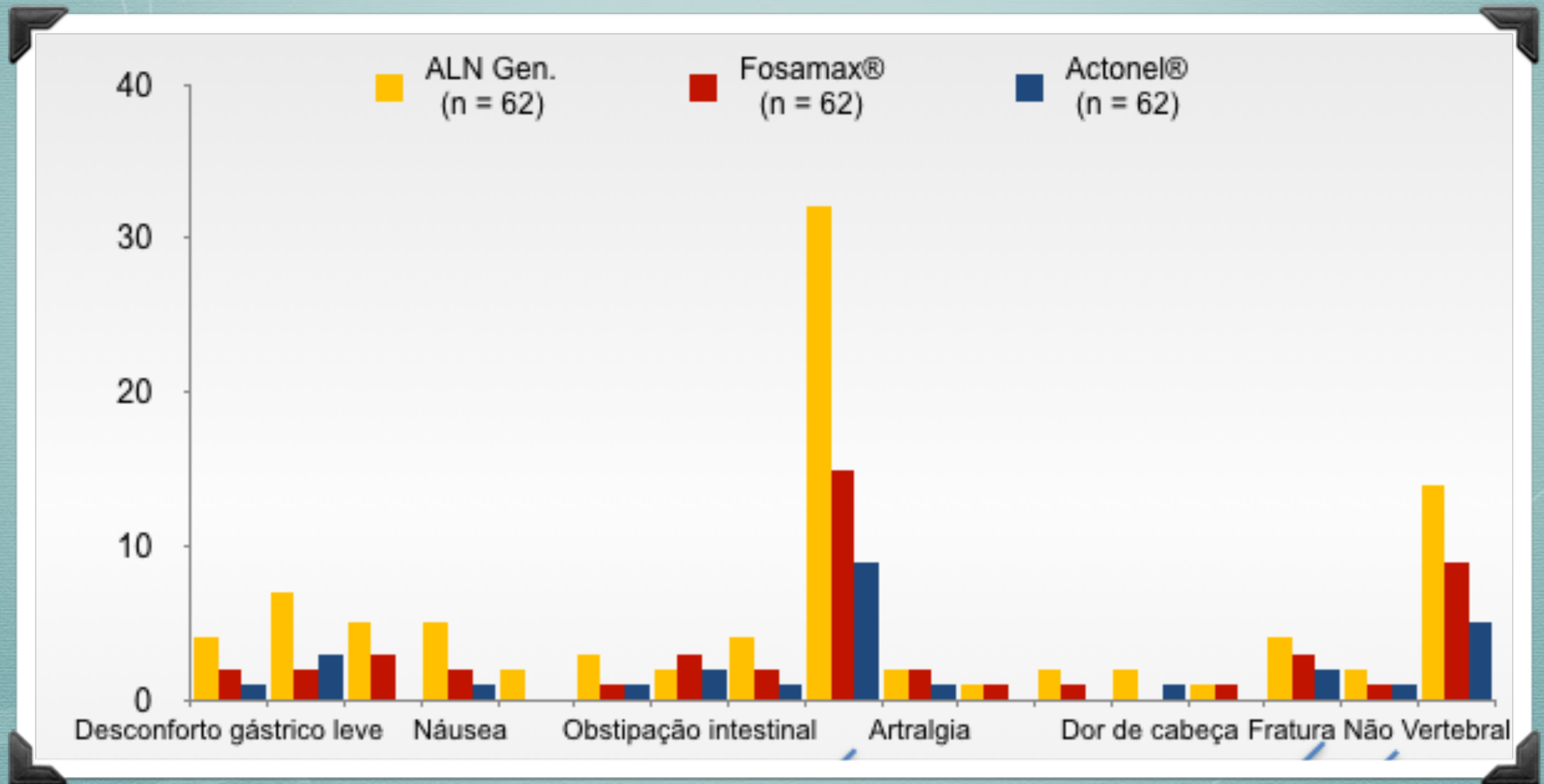


Black DM, et al. N Engl J Med 2007;356:1809-22. Bula Aclasta
Boonen S et al. J Int Med 2008; 264:315 – 332. Weycker D, et al
Osteoporos Int 2006; 17: 1645 – 1652

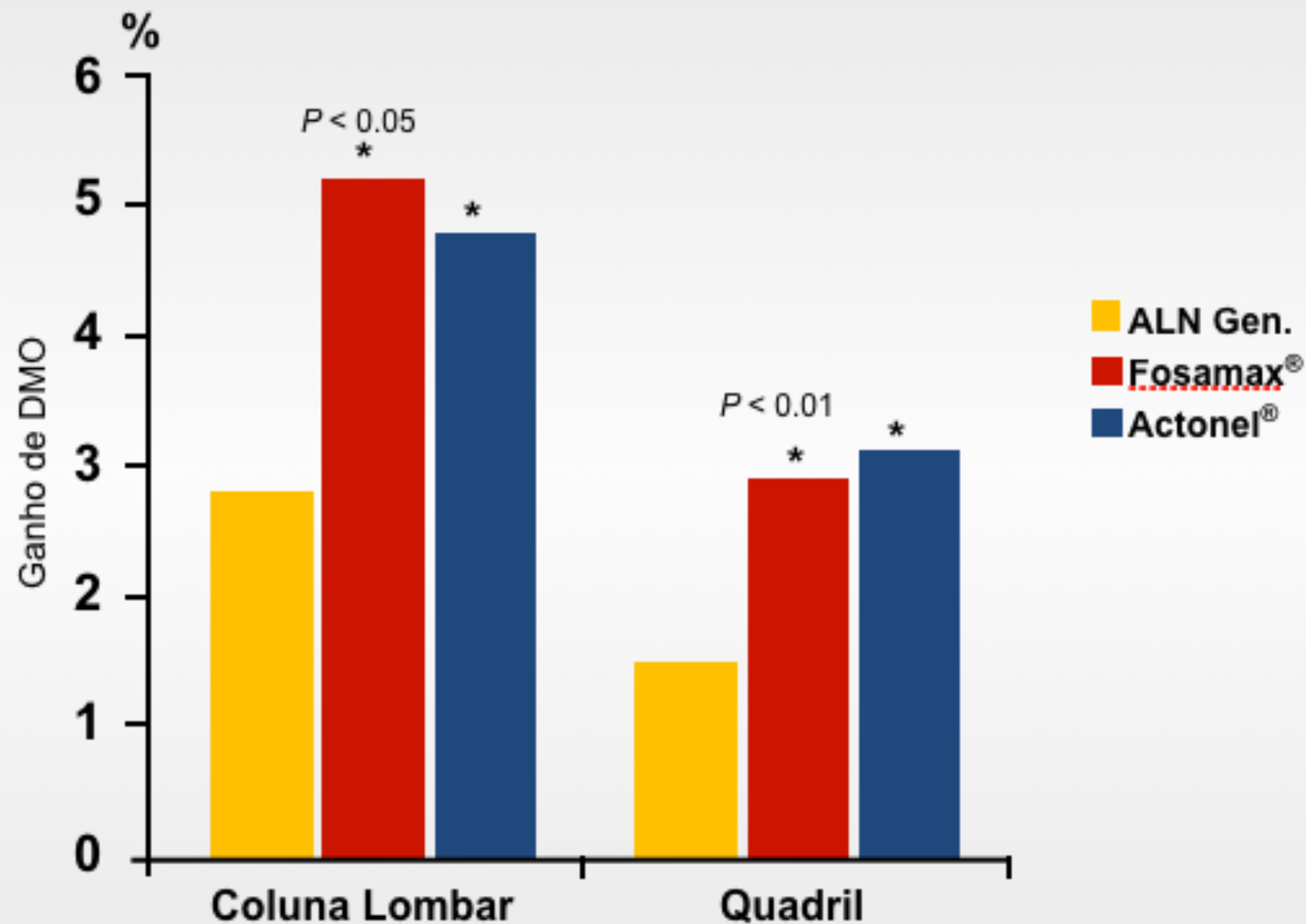
Genéricos x Referência



Efeitos adversos



Genérico vs. Referência vs.DMO



Mensagem

BFs oferecem um efetivo e seguro tratamento para redução do risco de fraturas com amplo espectro- vertebrais, não vertebrais e de quadril ainda não evidenciado por outros agentes

Podem ser administrados diária, mensal, anual

Prováveis efeitos colaterais parecem ser raros e podem não ter relação causal

Para muitos pacientes os benefícios se sobrepõem aos riscos!



CBOOM

XII CONGRESSO BRASILEIRO
ORTOPÉDICO DE OSTEOMETABOLISMO

III CONGRESSO NORTE-NORDESTE
DE OSTEOPOROSE

16 a 18 de junho de 2016 - Fortaleza - CE

*A sua presença é extremamente importante
para tornar este congresso um sucesso !!!*