

## Osteoporose Induzida por Glicocorticoide: Prevenção e Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia  
Associação Brasileira de Medicina  
Física e Reabilitação*

---

**Elaboração Final:** 20 de setembro de 2011

**Participantes:** Pereira RMR, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, Danowski J, Marques Neto JF, Carvalho JF, Mendonça LMC, Bezerra M, Terreri MT, Imamura M, Weingril P, Plapler PG, Radominski S, Tourinho T, Szejnfeld VL, Andrada NC

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 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 evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (*MeSH terms*): *Osteoporosis, Osteoporosis/chemically induced\*=(Glucocorticoids= Adrenal Cortex Hormones, Steroids), Glucocorticoids, Glucocorticoids/administration and dosage, Glucocorticoids/therapeutic use, Glucocorticoids/adverse effects, Prednisone/adverse effects, Dose-Response Relationship, Drug, Bone Density/drug effects, Bone Density Conservation Agents/pharmacological action, Osteoporosis/prevention&control, Calcium, Vitamin D, Vitamin D deficiency, Calcitriol, Receptors, Calcitriol; 1-hydroxycholecalciferol, Hydroxycholecalciferols, 25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-hydroxylase OR Steroid Hydroxylases, Prevention and Control, Spinal fractures/prevention & control, Fractures, Spontaneous, Lumbar Vertebrae/injuries, Life style, Alcohol Drinking, Smoking OR tobacco use disorder, Movement, Resistance Training, Exercise Therapy, Bone density OR Bone and Bones, Dual-Energy X-Ray Absorptiometry OR Absorptiometry Photon OR DXA, Densitometry, Radiography, (Diphosphonates Alendronate OR Risedronate Pamidronate OR propanolamines OR Ibandronate OR Zoledronic acid, Teriparatide OR PTH 1-34, Men AND premenopause, pregnancy, pregnancy outcome maternal, fetus, lactation, breast-feeding, teratogens, Children (6-12 anos), adolescence (13-18 anos).*

## **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 diretrizes para a prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 18.

## INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides (GC) são utilizados por praticamente todas as especialidades médicas, sendo que cerca de 0,5% da população geral do Reino Unido utiliza esses medicamentos, chegando a uma frequência de 1,75% das mulheres acima de 55 anos<sup>1</sup>(B). A incidência de fraturas vertebral e não-vertebral é elevada, variando de 30% a 50% em pessoas que usam GC por mais de 3 meses<sup>2</sup>(A). O uso de GC provoca perda de massa óssea, sobretudo de osso trabecular (tipo de osso predominante nas vértebras), e essa perda é mais pronunciada nos primeiros meses da terapia. Há perda de 10% a 20% de osso trabecular nos primeiros 6 meses de uso de GC, e de 2% ao ano, nos anos subsequentes. A perda de osso cortical também ocorre (presente em maior proporção em ossos longos) de 2 a 3% no primeiro ano e depois uma perda lenta e contínua é mantida<sup>2</sup>(A). É importante ressaltar que o risco de fratura para uma mesma densidade mineral óssea (DMO) é maior na osteoporose induzida por glicocorticoide (OPIG) do que na osteoporose pós-menopausa ou senil<sup>3</sup>(B).

O risco de fratura depende da dose do GC. O uso de prednisona na dose de até 2,5 mg/dia leva a risco relativo (RR) de 1,55; na dose de 2,5-7,5 mg/d, o RR é de 2,59 e, com doses maiores que 7,5 mg/d, o RR chega a 5,18, todos riscos com significância estatística<sup>4</sup>(A).

Um estudo utilizando banco de dados populacional (244.235 participantes usuários de GC e 244.235 controles) do Reino Unido (GPRD) avaliou o risco de fraturas nestes pacientes em uso de GC (dose média de prednisolona de 7,8 mg/dia e dose média cumulativa 13,9 g) e encontrou risco aumentado significativo de fraturas, principalmente vertebrais: RR de qualquer fratura 1,33 (IC 95%: 1,29-1,38), RR de fratura de quadril 1,61 (IC 95%: 1,47-1,76) e RR fratura vertebral 2,60 (IC: 95%: 2,31-2,92)<sup>5</sup>(B).

Devido à elevada frequência do uso de GC e ao aumento da morbidade e mortalidade relacionadas ao seu uso, diversas recomendações elaboradas por várias sociedades internacionais têm sido descritas na literatura<sup>6-11</sup>(D). Porém, não há um consenso entre elas. Recentemente, o Colégio Americano de Reumatologia publicou um novo consenso, porém este utiliza o FRAX para analisar o fator de risco de cada indivíduo<sup>12</sup>(D) e, desta maneira, não pode ser completamente utilizado pela população brasileira.

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar uma diretriz baseada na melhor evidência científica e/ou experiência de *experts*, quando esta evidência não fosse disponível.

Há fatores de riscos que contribuem para determinar se o risco do paciente é baixo, médio ou alto de desenvolver OPIG. Dentre os fatores de risco maiores, incluem-se história pessoal de fratura na vida adulta, história de fratura em parente de primeiro grau, tabagismo atual, baixo peso (menor que 57 kg). Como fatores de risco menores temos: idade avançada, deficiência de estrógeno (menopausa antes dos 45 anos), baixa ingestão de cálcio durante a vida, atividade física inadequada, alcoolismo (3 ou mais unidade de álcool/dia), quedas recentes, demência, déficit de visão e saúde fragilizada.

Esta diretriz não irá abordar OPIG em situações de uso de GC inalado, pulsoterapia de GC e em pacientes submetidos a transplantes.

## 1. QUAL É A DOSE E A DURAÇÃO MÍNIMA DE GC QUE INDICA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OPIG?

A dose mínima de GC que indica risco de fratura é de 5 mg/dia e o período mínimo é de 3 meses de uso<sup>2</sup>(A).

Além disso, três diretrizes internacionais<sup>6,7,11</sup>(D) também fazem esta recomendação: pacientes que irão iniciar GC (prevenção), numa dose de pelo menos 5 mg/dia de prednisona ou equivalente por pelo menos 3 meses, são indivíduos de risco e deve ser instituída medicação farmacológica e mudança de estilo de vida. Outras diretrizes<sup>8,10</sup>(D) recomendam esta prevenção em doses maiores ou iguais a 7,5 mg/dia. Por outro

lado, a diretriz da *UK Bone Research Society*, *National Osteoporosis Society* e *Royal College of Physician*<sup>9</sup>(D) não especifica a dose.

Em relação à duração de uso de GC, a maioria dos guidelines especifica pelo menos 3 meses para aqueles pacientes que irão iniciar o uso de GC (prevenção)<sup>6-9</sup>(D).

Em relação aos pacientes já fazendo uso de GC (tratamento), algumas Sociedades<sup>6,11</sup>(D) recomendam realizar tratamento para OPIG quando a dose de GC for  $\geq 5$  mg/dia; enquanto que a Sociedade Belga<sup>10</sup>(D) recomenda tratamento quando GC for  $\geq 7,5$  mg/dia. Outras sociedades<sup>7-9</sup>(D) não especificam a dose para aqueles pacientes em uso de GC (tratamento) em uso de GC (tratamento).

As recomendações para prevenção e tratamento da OPIG do *American College of Rheumatology* especificam a dose de GC baseada no risco de perda óssea calculado pela ferramenta FRAX (WHO FRAX Assessment Tool)<sup>12</sup>(D) e, como já comentado anteriormente, esta avaliação de risco não pode ser completamente utilizada na população brasileira. Estas recomendações de prevenção e tratamento são as seguintes:

- Baixo risco (FRAX) em mulheres pós-menopausadas e homens  $\geq 50$  anos, se o paciente fizer uso  $\geq 7,5$  mg/dia;
- Médio risco (FRAX) em mulheres pós-menopausadas e homens  $\geq 50$  anos, para qualquer dose de GC;
- Alto risco (FRAX) em mulheres pós-menopausadas e homens  $\geq 50$  anos, para qualquer dose de GC;

- Mulheres pré-menopausa (sem risco de engravidar) e homens com menos de 50 anos com história de fratura por fragilidade, com duração de GC entre 1 e 3 meses, quando a dose de GC for  $\geq 5$  mg/dia;
- Mulheres pré-menopausa (com risco de engravidar) e fratura por fragilidade prévia, com duração de GC  $\geq 3$  meses, quando a dose de GC for  $\geq 7,5$  mg/dia.

## Recomendação

Recomenda-se que pacientes que irão iniciar GC (prevenção) na dose de  $\geq 5$  mg/dia e duração prevista de tratamento  $\geq 3$  meses devam receber medicação específica para tratamento preventivo de OPIG e mudança de estilo de vida. De forma semelhante, paciente fazendo uso de GC (tratamento), na dose de  $\geq 5$  mg/dia de prednisona ou equivalentes também deve realizar o mesmo tratamento preventivo para OPIG<sup>6</sup>(D). Há indicação de medidas preventivas e terapêuticas em todos os pacientes de alto risco de OPIG, independente da dose de GC<sup>12</sup>(D). Estas recomendações são fundamentadas pelo fato que até 50% dos pacientes em uso de GC por mais de 3 meses têm aumento do risco de fraturas vertebrais (mais frequentes) e não vertebrais<sup>5</sup>(B), lembrando que para um mesmo valor de DMO há maior risco de fratura nos casos de OPIG<sup>2</sup>(A).

## 2. O CÁLCIO DEVE SER UTILIZADO NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA OPIG?

Cálcio e vitamina D são nutrientes essenciais para a manutenção da saúde e a suficiência desses dois nutrientes é considerada pré-requisito em qualquer intervenção terapêutica para osteoporose<sup>6-9</sup>(D).

Esquemas de tratamento com o cálcio como terapia para a prevenção da OPIG, em população de homens, mulheres pré-menopausadas e pós-menopausadas demonstraram que o uso isolado de carbonato de cálcio na dose de 1000 mg/dia leva a perda de 4,3% da DMO na coluna lombar, em um ano<sup>13</sup>(A).

Mulheres com lúpus pré-menopausadas, em uso mediano de 2,5 anos de GC (variando de 0-20 anos), foram estudadas após dois anos de reposição de carbonato de cálcio (500 mg/d) isolado ou associado na mesma dose com calcitriol (0,25  $\mu$ g/d). Não houve diferença significativa da DMO entre os dois grupos, demonstrando que tanto o cálcio isolado quanto a combinação de cálcio com o calcitriol preservam a DMO em coluna lombar nesta população<sup>14</sup>(A). Em mulheres pré-menopausadas, com risco de engravidar, não é recomendável o uso de bisfosfonato.

Considera-se que, como monoterapia, o cálcio não é suficiente para prevenção ou tratamento da OPIG<sup>15</sup>(D).

## Recomendação

Carbonato de cálcio na dose de 1000 mg/dia usado isoladamente não previne perda de massa óssea e nem fratura em pacientes que iniciam o uso crônico de GC, principalmente em mulheres na pós-menopausa e, portanto, não está indicado para prevenção primária<sup>13</sup>(A). Para prevenção secundária, há evidência de manutenção de DMO na coluna lombar em mulheres pré-menopausadas tanto com o uso de carbonato de cálcio (500 mg/d) isolado ou associado a calcitriol (0,25  $\mu$ g/d)<sup>14</sup>(A).

## 3. QUE APRESENTAÇÃO DA VITAMINA D DEVE SER UTILIZADA NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA OPIG?

Embora o termo vitamina D seja utilizado para abranger tanto os calciferóis (colecalfiferol e ergocalciferol) quanto os análogos da vitamina D ativada, os perfis terapêuticos são bastante distintos. As formas mais comumente usadas são os metabólitos ativos da vitamina D, o calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D) e o alfacalcidol (1 $\alpha$  hidroxi-vitamina D). Estudos de cálcio associado à vitamina D demonstram resultados variáveis.

Em uma meta-análise, comparando análogos da vitamina D ativa (alfacalcidol e calcitriol) e calciferol em usuários crônicos de GC, demonstrou-se que os metabólitos ativos reduzem significativamente a perda de massa óssea do quadril e coluna com tamanho de efeito (ES)=0,43 e  $p < 0,001$ ; diferentemente, o uso de calciferol evitou a perda da massa óssea apenas em quadril<sup>16</sup>(A). Nesta meta-análise, somente dois trabalhos estudaram os efeitos do calcitriol sobre a incidência de fraturas decorrentes de OPIG e a redução do risco encontrado foi não significativa, estando até o momento definida a não eficácia da vitamina D para redução de fraturas decorrentes de OPIG<sup>13,17</sup>(A).

Ao avaliar o efeito dos análogos de vitamina D ativa na prevenção primária e secundária da OPIG, estes foram mais eficazes na preservação da DMO e diminuíram o risco de fraturas vertebrais em comparação aos calciferóis ou cálcio isoladamente, placebo ou nenhum tratamento, com RR=0,35 (IC 95% 0,18 – 0,52). Na análise de subgrupos dos análogos, observou-se que o alfacalcidol preveniu fraturas e o calcitriol apresentou apenas tendência ao efeito protetor<sup>18</sup>(B).

Em uma comparação direta entre o alfacalcidol e a vitamina D não ativa, a forma ativa foi significativamente mais eficaz em termos de

ganho de massa óssea e redução do risco de fratura de coluna vertebral, pois com alfacalcidol há redução significativa de 61% nas fraturas vertebrais e de 52% em todas as fraturas vertebrais e combinadas, em comparação ao grupo da vitamina D<sup>19</sup>(B).

O alfacalcidol na dose de 0,25 a 1,0  $\mu\text{g}/\text{dia}$  é capaz de prevenir a redução da massa óssea, e também foi observada ação protetora sobre a fratura vertebral. O calcitriol (0,5 a 1,0  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ) parece prevenir perda de massa óssea em coluna e não previne fraturas.

### Recomendação

Vitamina D, na sua forma ativa (alfacalcidol e calcitriol) e não ativa (colecalfiferol e ergocalciferol), previne a perda de massa óssea em usuários crônicos de GC<sup>16</sup>(A), porém a prevenção de perda de massa óssea realizada com calciferóis não reduz a incidência de fraturas<sup>13,16,17</sup>(A).

O alfacalcidol na dose de 0,25 a 1,0  $\mu\text{g}/\text{dia}$  previne a redução da massa óssea e diminui o risco de fratura (vertebral ou não vertebral) em usuários crônicos de GC<sup>19</sup>(B). A monitoração da calcemia e da calciúria para pacientes que recebem prescrição de vitamina D, principalmente quando se utilizam os análogos, é recomendada.

## 4. HÁ BENEFÍCIO NA ASSOCIAÇÃO DE CÁLCIO COM VITAMINA D UTILIZADO NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA OPIG?

A suplementação terapêutica de cálcio e vitamina D é considerada como primeiro passo no tratamento da OPIG, com baixos índices de toxicidade e custo.

A associação de cálcio e vitamina D melhorou significativamente a DMO da coluna lombar (média ponderada de 2,6 e IC 95% 0,7–4,5) e do rádio (média ponderada de 2,5 e IC 95% 0,6–4,4) em 33% dos pacientes em uso de GC, porém não produziu efeitos significativos no fêmur ou na incidência de fraturas<sup>20</sup>(A).

Pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide e em uso crônico de GC apresentaram benefício estatisticamente significante na associação entre carbonato de cálcio (1000 mg/d) e vitamina D (500 unidades diárias) quando comparada a placebo. Os pacientes em uso da associação apresentaram aumento da massa óssea (0,72%/ano) na coluna lombar e aumento de 0,85%/ano no trocânter. Em comparação, o grupo placebo perdeu massa óssea na coluna lombar e fêmur, a uma taxa de 2% e 0,9% ao ano, respectivamente<sup>21</sup>(A).

O uso combinado de calcitriol (dose média de 0,6 µg/d) com cálcio (carbonato de cálcio 1000 mg/d), com ou sem calcitonina sintética (400 UI via nasal por dia), evitou perda da DMO na coluna lombar, diminuindo esta perda de 4,3% para somente 0,2% em um ano, com  $p=0,0035$ . Este benefício não foi observado no colo de fêmur e em rádio distal<sup>13</sup>(A).

Ao comparar pacientes portadores de OPIG em uso da associação de 500 mg/dia de carbonato de cálcio com alfacalcidol 1 µg/dia ou a mesma dose de cálcio com 1000 UI/dia de vitamina D3, o primeiro esquema terapêutico levou a maior benefício em 3 anos. Nova fratura vertebral ocorreu em 9,7% dos pacientes em uso de alfacalcidol e 24,8% no grupo da vitamina D3, com redução de risco significativo, com  $RR=0,61$  (IC 95% 0,24–0,81). Não houve redução de risco de fraturas não vertebrais. Ao avaliar qualquer nova fratura,

ou seja, vertebral e não vertebral, em três anos, a primeira associação medicamentosa apresentou 19,4% de fraturas, enquanto que o segundo esquema terapêutico apresentou 40,65%, fornecendo redução de risco significativo de  $RR=0,52$  (IC 95% 0,25–0,71 e  $p=0,0001$ )<sup>19</sup>(B).

## Recomendação

Há benefícios na associação de cálcio e vitamina D, pois é eficaz na prevenção de perda de massa óssea em pacientes sob glicocorticoterapia<sup>20</sup>(A). Entretanto, ainda permanece controverso o estabelecimento da melhor forma de vitamina D a ser administrada, se calciferol, alfacalcidol ou calcitriol. Até o momento, somente alfacalcidol associado ao cálcio demonstrou redução significativa do risco de fratura vertebral, sem efeito em fraturas não vertebrais<sup>19</sup>(B).

## 5. QUAIS SÃO AS MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA QUE DEVEM SER REALIZADAS PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OPIG?

Sabe-se que fatores de risco, tais como tabagismo<sup>22</sup>(B), elevada ingestão de álcool (3 ou mais unidades diárias)<sup>23,24</sup>(B), sedentarismo (gasto energético menor que 1.682 kcal/dia com  $RR=1,7$  (IC 95% 1,2–2,3)<sup>25</sup>(B), riscos de quedas recorrentes em idosos frágeis com *odds ratio* (OR) = 1,38 (IC 95% 1,02–1,88)<sup>26</sup>(A) e baixo peso (cada um desvio padrão de redução no peso aumenta 19% o risco de fratura patológica de forma significativa) exercem efeitos negativos sobre a massa óssea, mesmo em mulher jovem usando GC<sup>27</sup>(B).

## Recomendação

Assim como na osteoporose primária, na prevenção e no tratamento da OPIG deve-se remover ou reduzir os fatores de risco modi-

ficáveis, tais como o fumo<sup>22</sup>(B), ingestão de álcool (<3 unidades diárias)<sup>23</sup>(B), sódio (principalmente em caso de hipercaleiúria)<sup>25</sup>(B), baixo peso<sup>27</sup>(B), cuidado especial com o idoso frágil, pois apresenta risco com significância estatística de quedas recorrentes<sup>26</sup>(A).

## 6. QUAIS SÃO AS MODALIDADES DE EXERCÍCIO FÍSICO RECOMENDADAS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA OPIG?

Exercícios com carga melhoram a massa óssea de crianças e adolescentes e podem reduzir a velocidade de perda óssea em idosos. Além disso, a prática do exercício físico regularmente leva a melhor mobilidade e força muscular, diminuindo a chance de quedas<sup>28,29</sup>(D).

A prática de exercícios físicos, principalmente de moderado a alto impacto, é recomendada para a prevenção e o tratamento da osteoporose pós-menopausa<sup>30</sup>(A).

De forma semelhante, avaliando-se idosos acima de 65 anos não usuários de GC, observase redução de risco e de frequência de quedas por meio da intervenção do exercício, com  $RR=0,83$  (IC 95% 0,72-0,97) e  $RR=0,78$  (IC 95% 0,71-0,86), respectivamente. Reduções semelhantes e mantendo a significância estatística também foram atingidas com Tai Chi<sup>31</sup>(A).

No entanto, não existe evidência quanto ao papel do exercício físico na OPIG. Acredita-se que exercícios para melhorar a força dos membros inferiores e o equilíbrio são particularmente importantes nestes pacientes, onde a miopatia e o risco de quedas são comuns, porém é desconhecido se a atividade física melhoraria a miopatia induzida pelo glicocorticoide<sup>32</sup>(D).

Pacientes pós-transplante cardíaco em uso de GC foram avaliados em três grupos, alendronato associado a exercício físico resistido, alendronato isolado e controle sem intervenções. Após seis meses, observou-se que o grupo de alendronato mais exercício físico apresentou melhora da massa óssea na coluna lombar e fêmur em relação aos grupos alendronato isolado e controle, sem voltar ao nível pré-transplante. O grupo alendronato conseguiu estabilizar a perda de massa óssea nos primeiros dois meses pós-transplante, sem voltar ao nível pré-transplante e o grupo controle continuou perdendo massa óssea<sup>33</sup>(B).

Observou-se em usuários crônicos de GC, submetidos a um Programa de Cuidado Específico para Osteoporose, no final de 6 meses e 1 ano, melhora da DMO da coluna e fêmur total, associada a diminuição da dose de GC utilizada, maior frequência de exercícios e aumento dos valores de 25OH vitamina D, em comparação ao início do estudo<sup>34</sup>(B).

Um grupo de pacientes com artrite reumatoide, no qual somente 9% faziam uso de GC no momento do estudo e 11% nunca tinham usado GC (portanto uma população um pouco diferente do usuário habitual de GC), realizou fisioterapia usual ou exercícios com carga, alta intensidade e longo período de treinamento. A taxa de perda de massa óssea no quadril foi menor no grupo de exercício, o que não foi observado em relação à coluna<sup>35</sup>(B).

### Recomendação

Os exercícios físicos, principalmente de resistência com carga, são recomendados para a prevenção e o tratamento de pacientes com OPIG<sup>35</sup>(B). Os exercícios de equilíbrio também são recomendados, principalmente para pacientes com risco de queda<sup>32</sup>(D).



## **7. A DENSITOMETRIA DEVE SER SOLICITADA ANTES DA PRESCRIÇÃO DE GC (PREVENÇÃO) E APÓS COM O INDIVÍDUO JÁ FAZENDO USO DE GC (TRATAMENTO)?**

A DMO da coluna lombar é um preditor significativo de novas fraturas em pacientes fazendo uso de GC, assim para cada 1 ponto de redução do *T-score* o risco relativo de fratura é de 1,85 (IC 95% 1,06-3,21)<sup>4</sup>(A).

As Recomendações para Prevenção e Tratamento da OPIG do *American College of Rheumatology* sugerem a realização de densitometria em pacientes que irão usar GC (prevenção) por tempo superior a 3 meses, em doses iguais ou superiores a 5 mg/dia, e nos pacientes que estão fazendo uso de GC (tratamento)<sup>6</sup>(D). Novas recomendações desta mesma entidade sugerem a realização de densitometria em qualquer paciente que irá usar GC (prevenção) e nos pacientes que estão fazendo uso de GC (tratamento) independente de dose e tempo de uso<sup>12</sup>(D).

### **Recomendação**

Pacientes que irão usar GC (prevenção) por mais de 3 meses, em doses iguais ou superiores a 5 mg/d, e pacientes que fazem uso de GC (tratamento) devem realizar densitometria antes da prescrição do GC<sup>6</sup>(D) e posteriormente (controle) para avaliar o grau da massa óssea e conhecer o risco de fratura<sup>4</sup>(A).

## **8. A AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA COLUNA VERTEBRAL TORÁCICA E LOMBAR POR RADIOGRAFIA OU DENSITOMETRIA (VFA) DEVE SER SOLICITADA ANTES DA PRESCRIÇÃO (PREVENÇÃO) E DURANTE O USO DE GC (TRATAMENTO)?**

Ao redor de 33% dos pacientes em uso de GC apresentam fraturas, principalmente na região vertebral, e somente 30% destas fraturas são sintomáticas e podem não estar associadas à baixa DMO<sup>36</sup>(B). Neste sentido, a radiografia de coluna vertebral é fundamental para este diagnóstico.

As Recomendações Preliminares para Prevenção e Tratamento da OPIG do *American College of Rheumatology* especificam a avaliação por imagem da coluna vertebral por radiografia ou por densitometria através do *vertebral fracture assessment* (VFA)<sup>12</sup>(D). Esta recomendação da avaliação da coluna vertebral no sentido da detecção de fraturas vertebrais também é sugerida nas diretrizes da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD)<sup>37</sup>(D).

Não existem dados de literatura referentes ao momento de realização da radiografia ou VFA nestes pacientes. Recomendamos esta avaliação antes da introdução do GC, no primeiro ano do uso do GC a cada 6 meses e, posteriormente, a cada 1 a 2 anos, enquanto for mantido o uso do GC.

### **Recomendação**

A radiografia de coluna vertebral ou VFA deve ser realizada antes da introdução do GC, no primeiro ano do uso do GC a cada 6 meses e, posteriormente, a cada 1 a 2 anos, enquanto for mantido o uso do GC<sup>12,37</sup>(D).

## **9. QUAL É O VALOR DE T-SCORE QUE INDICA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OPIG EM HOMENS?**

Semelhante ao descrito previamente, os homens que iniciam a terapia com GC por mais de três meses devem realizar densitometria óssea. Estudos prévios demonstraram que, dentre os

homens que apresentaram alguma fratura, 16% tinham DMO entre -1 e -2,5 DP<sup>38</sup>(A), sendo o risco de fratura dose-dependente. Em pacientes do sexo masculino usando até 2,5 mg de prednisona, o risco de fratura vertebral foi de 1,55; aumentando para 5,18 com doses acima de 7,5 mg<sup>39</sup>(B). O aumento no risco de fratura é rápido após o início da terapia por corticosteroide, com aumento significativo no risco de fratura não vertebral nos primeiros 3 meses<sup>40</sup>(A).

## Recomendação

Consideramos para prevenção um *T-Score* menor ou igual a -1 DP para homens. Consideramos para tratamento um *T-Score* menor ou igual a -1,8 DP<sup>38</sup>(A).

## 10.A DENSITOMETRIA DEVE SER REALIZADA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES QUE IRÃO INICIAR (PREVENÇÃO) OU JÁ ESTÃO FAZENDO USO (TRATAMENTO) DE GC?

Num estudo utilizando uma população de crianças de 4 a 17 anos de um banco de dados britânico (37.562 tomando e 345.748 não tomando GC), os autores descreveram que as crianças que recebiam 4 ou mais cursos de GC sistêmicos tiveram OR para fratura de 1,32<sup>41</sup>(A). Doses de prednisona maiores ou iguais a 0,16 mg/kg/dia para crianças são consideradas osteopenizantes<sup>42</sup>(B).

Crianças com artrite idiopática juvenil utilizando 0,62 mg/kg/dia de prednisona apresentam aumento do risco de fratura vertebral num período de 2,6 anos<sup>43</sup>(B). Esses estudos são aqueles que apoiam a recomendação de que, quando a criança e o adolescente já se encontram em uso de GC, deve-se solicitar a densitometria óssea devido ao risco de fratura<sup>37,44</sup>(D). Naqueles casos que a criança

irá iniciar o uso crônico de GC, baseado nas recomendações de adultos ou nas recomendações feitas para crianças e adolescentes com baixa massa óssea secundária a doenças sistêmicas<sup>37</sup>(D), recomenda-se a realização de densitometria óssea basal antes do uso do GC. Nesse sentido, as regiões a serem avaliadas em crianças e adolescentes são a coluna lombar e o corpo inteiro (neste último, deve-se excluir a cabeça)<sup>37</sup>(D). A região dos quadris, devido à grande variabilidade, não tem preferência nesta análise. A região de fêmur proximal não apresenta curva padrão para crianças e adolescentes. O *Z-Score* deve ser utilizado em crianças e adolescentes. A descrição do *T-Score* não deve aparecer nesse exame. Para crianças e adolescentes, deve-se empregar o termo “baixa massa óssea para a idade cronológica” quando o *Z-Score* for menor ou igual a -2,0 desvios padrão. Os termos osteopenia e osteoporose não devem ser utilizados na faixa etária pediátrica baseados apenas no critério densitométrico<sup>37,44</sup>(D). Em crianças com baixa estatura ou atraso puberal, a análise densitométrica para o cálculo do *Z-Score* deve ser baseada na idade estatural ou na idade óssea, não na idade cronológica.

O diagnóstico de osteoporose na faixa etária pediátrica exige a presença de história de fratura clínica (definida como pelo menos uma fratura de osso longo dos membros inferiores, pelo menos duas fraturas nos membros superiores ou uma fratura compressiva vertebral) associada ao uso de densitometria óssea<sup>37,44</sup>(D).

## Recomendação

A densitometria deve ser realizada em crianças e adolescentes que irão iniciar GC (prevenção) nas doses de prednisona maiores ou iguais a 0,16 mg/kg/dia, pois esta dose já é considerada osteopenizante<sup>42</sup>(B) e naqueles que já receberam quatro ou mais cursos de GC sistêmicos<sup>41</sup>(A).

A densitometria deve ser realizada em crianças e adolescentes que estão fazendo uso (tratamento) de GC, com base nas recomendações de adultos, antes do uso e de controle, avaliando a coluna lombar e o corpo inteiro (excluindo a cabeça). Os termos osteopenia e osteoporose não devem ser utilizados na faixa etária pediátrica e o escore utilizado deve ser *Z-Score* e não o *T-Score*<sup>37</sup>(D). O monitoramento deve ser baseado no conteúdo mineral ósseo (CMO) e não na DMO, já que esta última leva em consideração a área.

## 11.O ALENDRONATO/RISEDRONATO DEVE SER UTILIZADO PARA A PREVENÇÃO DE OPIG?

Os efeitos positivos dos bisfosfonatos na massa óssea de pacientes tratados com GC foram demonstrados em estudos clínicos<sup>45,46</sup>(A). Ao comparar o uso de alendronato (5 ou 10 mg/dia) com placebo (mantida reposição de cálcio e vitamina D), observa-se redução do risco relativo de perda de massa óssea na coluna lombar com uso de alendronato de 35%, beneficiando uma em cada 3 pessoas tratadas por 48 semanas (NNT=3, com IC 95% 2-4). Entretanto, não há benefício na redução de fraturas vertebrais, chegando a NNT=83 (mas com IC 95% variando de 23 até o infinito)<sup>45</sup>(A). O uso de alendronato 10 mg/dia por 72 semanas foi comparado ao uso de alfacalcidol 1 µg/dia e demonstrou aumento da massa óssea (ou redução do risco de perda de massa óssea), porém sem redução de fraturas vertebrais, chegando a NNT=20, mas com IC 95% de 9 até infinito<sup>47</sup>(A).

O uso de risedronato 5 mg/dia usado por 48 semanas (mantida reposição de cálcio) levou a redução significativa do risco relativo de perda de massa óssea na coluna lombar em homens

e mulheres pós-menopausadas, mas não em pré-menopausadas. Houve redução de fraturas vertebrais, com benefício de uma a cada 9 pessoas tratadas por 48 semanas (NNT=9, com IC 95% 5-55). Na dose de 2,5 mg/dia não houve benefício. Houve perda de 32% no seguimento estudado, mas a avaliação foi feita por intenção de tratamento<sup>46</sup>(A).

Os efeitos desse grupo de drogas na redução de fraturas vertebrais também foram demonstrados em estudos controlados. Utilizando risedronato 5 mg/dia (mantido uso de cálcio e vitamina D) houve redução na incidência de fraturas vertebrais após um ano de tratamento<sup>48</sup>(A).

Não existem trabalhos realizados com ibandronato em OPIG.

### Recomendação

O uso de alendronato (5 ou 10 mg/dia) aumenta a massa óssea, levando a benefício de uma a cada 3 pessoas tratadas por 48 semanas<sup>45</sup>(A), porém não há benefício na redução de fraturas de vértebras<sup>45,47</sup>(A).

O uso de risedronato 5 mg/d, mas não na dose de 2,5 mg/dia, aumenta a massa óssea e reduz fraturas de vértebras em até 70% dos casos, com benefício de uma a cada 9 pessoas tratadas por 48 semanas<sup>46</sup>(A).

## 12.O ALENDRONATO/RISEDRONATO DEVE SER UTILIZADO PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DE OPIG EM HOMENS?

Os efeitos benéficos do alendronato em homens fazendo uso de GC foram avaliados em 3 subgrupos de indivíduos: placebo, 5 mg de alendronato para prevenção e 10 mg para

tratamento. Após 48 semanas, houve aumento da DMO na coluna lombar de 3% (10 mg) e de 1,9% (5 mg) comparado à diminuição observada no grupo placebo. No fêmur, foi demonstrado aumento de 1%, em ambos os grupos que usaram alendronato, e diminuição da DMO, no grupo placebo. Em relação a fraturas, houve redução não significativa nos dois grupos que usaram alendronato (1,4% e 2,1%)<sup>45</sup>(A).

O uso de alendronato nas doses de 5 ou 10 mg/dia por 2 anos em homens também divididos em 3 grupos demonstrou aumento de massa óssea de 4,29% (5 mg) e 6,29% (10mg) na coluna lombar. Em relação às fraturas houve 6,8% no grupo placebo e 0,7% nos 2 grupos alendronato, mas esta redução não foi significativa. Mesmo em uso de alendronato 5 ou 10 mg/dia por até 2 anos não houve benefício significativo para redução do risco de fraturas, com NNT=16, mas com IC 95% 8 até infinito<sup>49</sup>(B).

Em relação ao risedronato, homens fazendo uso de GC foram avaliados por 1 ano e divididos em 3 grupos: placebo, 2,5 mg de risedronato e 5 mg de risedronato. Observou-se aumento da DMO na coluna lombar de 2,1% (2,5 mg) e 4,8% (5 mg) em comparação a diminuição no grupo placebo. No fêmur, foi visto aumento da DMO de 2,1% somente no grupo que usou 5 mg de risedronato. No grupo que usou 2,5 mg, houve estabilização da massa óssea. De forma interessante, houve redução significativa de 82,4% (IC 95% 36,6-95,1%) no número de fraturas nos grupos fazendo uso de risedronato 5 mg/dia por um ano<sup>50</sup>(A). Estudo utilizando este mesmo bisfosfonato por 20 meses em homens divididos em 3 grupos idênticos ao estudo anterior levou à estabilização da massa óssea em ambos os grupos da

intervenção e diminuição no grupo placebo, tanto na coluna quanto no fêmur. Em relação a fraturas vertebrais e não vertebrais, não houve redução significativa<sup>51</sup>(A).

## Recomendação

O alendronato 5 m/g ou 10 mg/dia pode ser utilizado para prevenção e tratamento de OPIG em homens, com benefício demonstrado na redução da massa óssea, mas sem redução de fraturas vertebrais<sup>49</sup>(B).

O uso de risedronato 5 mg/dia aumenta a massa óssea e reduz fraturas de vértebras em até 82,4% dos casos na população masculina<sup>50</sup>(A). Os bisfosfonatos não apresentam benefícios para fraturas não vertebrais, principalmente para fraturas de rádio<sup>38</sup>(A).

## 13.O ÁCIDO ZOLEDRÔNICO PODE SER UTILIZADO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OPIG?

O ácido zoledrônico é um bisfosfonato que, quando administrado por infusão intravenosa anual, aumenta a DMO e reduz a incidência de fraturas em mulheres na pós-menopausa após o 1º ano de tratamento, com NNT= 18 (IC 95% 15-22) para fraturas vertebrais e NNT=100 (IC 95% 63-245) para fraturas no quadril<sup>51</sup>(A). Esta medicação, se aplicada até 90 dias depois da cirurgia reparadora de fratura traumática de baixo impacto no quadril, reduz a mortalidade em homens e mulheres com 50 anos ou mais (NNT=26 com IC 95% 15-92), além de reduzir o risco de novas fraturas (NNT=22, com IC 95% 14-54)<sup>52</sup>(A). Porém, estes resultados não podem ser transferidos para a população-alvo dessa diretriz.

Comparou-se o ácido zoledrônico 5 mg/dose única com risedronato 5 mg/dia em indivíduos em uso de pelo menos 7,5 mg/dia de prednisolona ou equivalente por pelo menos 12 meses, mantendo ambos os grupos com reposição de cálcio e vitamina D. A infusão endovenosa única de ácido zoledrônico foi superior ao risedronato, tanto para a prevenção, onde foi 1,96% melhor (IC 95% = 1,04-2,88,  $p=0,0001$ ), quanto para o tratamento da OPIG, sendo 1,36% melhor (IC 95% = 0,67-2,05,  $p=0,0001$ ). Houve aumento significativo da DMO na coluna lombar e no quadril, tanto na cabeça femoral quanto no trocanter, após 6 e 12 meses do tratamento, porém sem redução significativa de novas fraturas. O ácido zoledrônico causou mais efeitos adversos que o risedronato, especialmente três dias após a infusão, incluindo sintomas influenza *like* ( $p=0,0038$ ) e pirexia ( $p=0,0016$ ). Efeitos adversos graves foram similares nos dois grupos<sup>53</sup>(A).

Como essa medicação é empregada uma vez ao ano, ela tem facilidade posológica e, dessa maneira, aumenta a aderência, principalmente naqueles pacientes que fazem uso de polifarmácia. A melhora da aderência já foi demonstrada estar associada à redução do risco de fraturas<sup>54</sup>(B). Essa medicação é uma alternativa para ser utilizada naqueles indivíduos com distúrbios gastrintestinais que dificultem o uso de bisfosfonatos orais.

## Recomendação

O ácido zoledrônico, na dose de 5 mg em infusão endovenosa única, pode ser utilizado para prevenção e tratamento da OPIG, com maior aumento da DMO tanto na coluna lombar quanto no quadril em relação ao risedronato, porém este aumento não demonstrou redução significativa de novas fraturas<sup>53</sup>(A).

A facilidade posológica aumenta a adesão ao tratamento e isto se associa à redução de risco de fraturas<sup>54</sup>(B). Pode ser uma alternativa para indivíduos com distúrbios gastrintestinais e dificuldades no uso de bisfosfonatos orais.

## 14.A TERIPARATIDA DEVE SER UTILIZADA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OPIG?

Teriparatida, uma forma do hormônio das paratiroides obtida por técnica de DNA recombinante (PTH 1-34), é um agente anabólico que aumenta a função e reduz a apoptose dos osteoblastos e osteócitos, além de aumentar a diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos<sup>55,56</sup>(D). Por isso, em termos de fisiopatologia, a teriparatida é a droga ideal para o tratamento da OPIG, pois age estimulando a formação óssea, ação contrária àquela observada pelos GC neste tecido.

Teriparatida na dose de 20 µg/dia subcutânea aumenta mais a DMO na coluna lombar do que o alendronato, via oral, na dose de 10 mg/dia ( $p<0,001$ ). Ao final de 18 meses, o grupo tratado com teriparatida apresentou ganho significativamente maior da DMO na coluna (7,2%) do que o grupo que recebeu alendronato (3,4%). Além disso, o grupo que recebeu teriparatida evoluiu com menor número de fraturas vertebrais do que o grupo tratado com alendronato, tanto após 18 meses (NNT=24, com IC95% 14-83) como após 36 meses de uso do medicamento (NNT=21, com IC95% 12-89). O número de fraturas não vertebrais foi semelhante nos dois grupos ( $p=0,36$ ), tanto aos 18 meses como após 36 meses ( $p=0,84$ )<sup>57,58</sup>(A). Comparando mulheres após menopausa, mulheres pré-menopausa e homens, o aumento da densidade óssea na coluna foi significativamente

maior nas mulheres após a menopausa (7,8 vs. 3,7%,  $p < 0,001$ ) em relação a mulheres na pré-menopausa (7,0 vs. 0,7%,  $p < 0,001$ ) e homens (7,3 vs. 3,7%,  $p = 0,03$ ) que receberam teriparatida<sup>58</sup>(A).

Fraturas vertebrais radiológicas ocorreram em apenas uma paciente na pós-menopausa com teriparatida e em dez pacientes com alendronato (6 mulheres após a menopausa e 4 homens) ( $p = 0,004$ ). Fraturas não-vertebrais ocorreram em 12 pacientes com teriparatida (9 mulheres na pós-menopausa, duas na pré-menopausa e um homem) e em 8 pacientes com alendronato (6 mulheres após a menopausa, dois homens) ( $p = 0,36$ )<sup>59</sup>(A).

## Recomendação

A teriparatida 20  $\mu\text{g}/\text{dia}$  via subcutânea deve ser considerada tanto para a prevenção como tratamento da OPIG, com aumento significativo da DMO e redução de fraturas vertebrais, porém sem efeito comprovado nas fraturas não vertebrais<sup>57</sup>(A). Devido ao elevado custo da medicação, esta droga é recomendada na falha (nova fratura ou perda de massa óssea na vigência de bisfosfonato) ou contra-indicação dos bisfosfonatos.

## 15. QUAIS SÃO AS VARIÁVEIS QUE INDICAM PREVENÇÃO/TRATAMENTO DE OPIG EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA?

As recomendações que orientam o tratamento da OPIG nas mulheres na pós-menopausa baseadas na DMO geralmente não se aplicam às mulheres na pré-menopausa, pois a relação entre a massa óssea e fratura nas mulheres na pré-menopausa não é a mesma que nas mulheres na pós-menopausa. Outro aspecto

a considerar é o fato de que fraturas podem ocorrer com DMO mais elevada em mulheres na pré-menopausa<sup>60</sup>(D).

Em adição, ciclos menstruais irregulares, sedentarismo, deficiência e/ou insuficiência de vitamina D e a doença inflamatória de base são outros fatores relevantes que devem ser sempre considerados na avaliação das pacientes com OPIG na pré-menopausa. As deficiências hormonais devem ser identificadas e corrigidas, especialmente em mulheres com amenorreia<sup>61</sup>(D).

Entretanto, recomenda-se cuidado nesta população, pelo risco de gestação, pois esses medicamentos podem atravessar a placenta e afetar o feto, e os efeitos pelo uso prolongado não estão bem estabelecidos nesta população (veja pergunta 18).

Há poucos estudos sobre prevenção de osteoporose em mulheres pré-menopausadas<sup>62</sup>(A), especialmente em OPIG. Os poucos trabalhos existentes estudaram populações pequenas e com seguimento de 18 meses, demonstrando benefício no uso de alendrolato associado a alfacalcidol<sup>63</sup>(B).

Ao comparar o uso por 18 meses de teriparatida 20  $\mu\text{g}/\text{dia}$  com alendronato 10  $\text{mg}/\text{dia}$  em mulheres pré-menopausadas, observou-se significativo aumento da DMO em uso de teriparatida (7% vs. 0,7%, com  $p < 0,001$ )<sup>59</sup>(A).

Alguns especialistas recomendam a opção por bisfosfonatos de vida média mais curta, como risedronato, nessas pacientes, mas não existem trabalhos que comprovem esta recomendação.

As variáveis que devem ser levadas em conta em mulheres pré-menopausadas são: história prévia de fratura por fragilidade, risco de engravidar, dose e tempo de GC. As recomendações para prevenção e tratamento da OPIG do *American College of Rheumatology* em relação às mulheres pré-menopausadas são as seguintes<sup>12</sup>(D):

- Mulheres na pré-menopausa (sem risco de engravidar) e com história de fratura por fragilidade, com duração de GC entre 1 e 3 meses, recomenda-se bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) quando a dose de GC for  $\geq 5$  mg/dia ou ácido zoledrônico quando prednisona  $\geq 7,5$  mg/dia. Se a duração de uso de GC for  $\geq 3$  meses, tanto bisfosfonatos (alendronato, risedronato e ácido zoledrônico) quanto a teriparatida podem ser utilizados;
- Mulheres pré-menopausa (com risco de engravidar) e fratura por fragilidade prévia, com duração de GC  $\geq 3$  meses, recomenda-se bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) ou teriparatida quando a dose de GC for  $\geq 7,5$  mg/dia.

## Recomendação

Intervenções não farmacológicas, como manter atividade física regular, evitar tabaco e álcool devem ser recomendadas, mesmo ainda sem evidência comprovada para OPIG. Suplementos de cálcio e vitamina D devem ser considerados, devido à diminuição da absorção de cálcio intestinal pelo uso de GC<sup>10</sup>(D). Há poucos estudos sobre tratamento de OPIG em mulheres na pré-menopausa, todos com populações pequenas, com benefício no uso de teriparatida<sup>59</sup>(A). Cuidado especial no uso de bisfosfonatos para mulheres com risco de engravidar.

## 16. QUANDO INDICAR O USO DOS BISFOSFONATOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OPIG NAS MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA?

Existe um corpo de evidências publicadas em relação à eficácia e à segurança do uso dos bisfosfonatos, na prevenção e tratamento da OPIG, porém poucas mulheres na pré-menopausa foram incluídas nos ensaios clínicos. Os grandes ensaios clínicos de prevenção da OPIG com uso de alendronato e risedronato demonstraram que a eficácia destes bisfosfonatos na prevenção da perda óssea, nas mulheres na pré-menopausa, é similar, quando comparada à população total dos estudos<sup>45,46,64</sup>(A).

Em estudo recente, o ácido zoledrônico também demonstrou eficácia na prevenção e tratamento da OPIG, quando comparado ao risedronato. Neste estudo, além de homens, foram incluídas 185 mulheres (67 na pré-menopausa) no grupo do ácido zoledrônico e 183 mulheres (66 na pré-menopausa) no grupo do risedronato. Não houve diferença significativa de resposta entre as mulheres na pré e pós-menopausa<sup>53</sup>(A).

## Recomendação

Embora não existam ensaios clínicos com bisfosfonatos desenhados especificamente para mulheres na pré-menopausa, como objetivo primário do tratamento, existe análise de subgrupos que sugere o uso dos bisfosfonatos na prevenção e no tratamento destas pacientes<sup>53</sup>(A), porém deve-se ter cuidado em mulheres com risco de gravidez.

## 17. QUANDO INDICAR O USO DA TERIPARATIDA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OPIG EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA?

Em ensaio clínico recente, foram observados benefícios da teriparatida na prevenção da OPIG em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa quando comparada ao alendronato<sup>57</sup>(A). Comparando-se os resultados terapêuticos da teriparatida com o alendronato em pacientes com OPIG, o aumento da DMO na coluna lombar foi significativamente maior no grupo teriparatida, tanto para mulheres na pré-menopausa (7,0 vs. 0,7%), quanto nas mulheres na pós-menopausa (7,8 vs. 3,7%). Nas mulheres na pré-menopausa, as fraturas foram infrequentes, tanto para o grupo da teriparatida quanto do alendronato<sup>59</sup>(A).

## Recomendação

Não existem ensaios clínicos desenhados com o objetivo primário de avaliar a ação da teriparatida em mulheres na pré-menopausa para prevenção e tratamento da OPIG, porém análises de subgrupos de pacientes tratadas nestas condições demonstraram que as fraturas são infrequentes, tanto para o grupo da teriparatida quanto do alendronato<sup>59</sup>(A).

## 18. OS BISFOSFONATOS PODEM TRAZER MALEFÍCIOS NA GESTAÇÃO?

Estudos em animais confirmaram a passagem transplacentária dos bisfosfonatos (no caso, alendronato). Sintomas maternos, como tremores, letargia, dispneia e fadiga muscular uterina no parto, foram atribuídos à hipocalcemia observada no sangue materno desses animais no final da gestação<sup>65</sup>(D). Baixo peso e mesmo mortes fetais também foram observados<sup>66</sup>(D). Nos fetos, a redução do comprimento e a área seccional da diáfise dos ossos longos também foram significativas quando comparadas ao grupo controle<sup>65</sup>(D).

Em humanos, entretanto, não existe evidência científica consistente sobre os riscos da utilização dessas drogas na gestação. Séries de casos relatados de uso de bisfosfonatos na gestação não encontraram malformações congênicas<sup>67,68</sup>(C).

Entretanto, relatos de pacientes que utilizaram pamidronato e ácido zoledrônico, em dois casos de hipercalcemia de malignidade<sup>69-71</sup>(C) e um caso de mãe com osteogênese imperfeita, reportaram hipocalcemia fetal assintomática com reversão espontânea em até 11 dias de vida<sup>71</sup>(C). Especula-se que esse evento poderia ser um efeito direto do bisfosfonato, ou supressão do PTH fetal pela hipercalcemia materna nos casos de neoplasias.

Em mulheres expostas a bisfosfonatos previamente à gestação, não foram observados eventos adversos<sup>67,68</sup>(C). Um destes, no entanto, que avaliou 24 mulheres que utilizaram alendronato até 3 semanas antes da gravidez, evidenciou maior prevalência de baixo peso fetal, prematuridade e maior taxa de abortos espontâneos que no grupo controle<sup>68</sup>(C). Entretanto, esses resultados são altamente questionáveis, porque as mulheres do estudo apresentavam doenças autoimunes e 13 delas utilizavam glicocorticoide no momento da gestação, fatores que sabidamente estão associados à ocorrência destes desfechos gestacionais desfavoráveis.

Mulheres expostas aos bisfosfonatos, antes ou durante a gravidez, não apresentaram quaisquer anormalidades ósseas ou outras malformações congênicas nos bebês<sup>72</sup>(D). De forma similar, parece que o uso de bisfosfonatos, antes da concepção e no primeiro trimestre da gestação, pode não representar risco fetal substancial<sup>73</sup>(B).



## Recomendação

Dada a ausência de evidências acerca da segurança dos bisfosfonatos na gestação, essas drogas devem ser utilizadas somente em casos específicos e com cautela.

## 19. OS BISFOSFONATOS PODEM TRAZER MALEFÍCIOS NA LACTAÇÃO?

Em relação à segurança dos bisfosfonatos na lactação, existem ainda menos estudos e relatos de casos. Embora grave hipocalcemia materna tenha sido observada em bovinos<sup>74</sup>(D), em humanos não há relatos semelhantes. Um relato de caso na literatura de uma mulher com síndrome dolorosa regional complexa, que utilizou pamidronato IV por seis meses durante a lactação, sugere que a passagem da droga para o leite materno é desprezível, sendo uma opção segura nestes casos<sup>67</sup>(C). No entanto, não há evidência consistente confirmando esse achado.

## Recomendação

Atualmente, existe pouca evidência para a segurança dos bisfosfonatos em idade fértil, gravidez e lactação. Quando confrontado com estas situações, o médico deve pesar os riscos e benefícios dos bisfosfonatos.

## 20. QUANTO TEMPO ANTES DA GRAVIDEZ OS BISFOSFONATOS DEVEM SER SUSPENSOS?

Não existem estudos que respondam essa questão adequadamente. Nos relatos de casos, não foram referidos efeitos deletérios em casos de mulheres que interromperam o uso dessas drogas no momento do diagnóstico de gestação<sup>65</sup>(D). Um dos autores sugere que talvez 6 a 12 meses antes da gravidez seria um tempo de suspensão mais seguro.

## Recomendação

Na ausência de estudos que estabeleçam um período de tempo seguro para a suspensão dos bisfosfonatos, seu uso deve ser interrompido o mais precoce possível antes da gravidez.

## 21. QUANDO INDICAR O USO DE BISFOSFONATOS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OPIG EM CRIANÇAS?

Não há um nível de *Z-Score* que indique iniciar cálcio e vitamina D na OPIG. Essa reposição deve ser feita no início da corticoterapia. O valor de *Z-Score* que indica bisfosfonatos é  $\leq -2,0$  desvios padrão<sup>37,44,75</sup>(D).

O cálcio isolado não tem efeito no tratamento da OPIG<sup>62</sup>(A). O uso de cálcio e vitamina D, entretanto, é indicado nestes casos<sup>76</sup>(B)<sup>77</sup>(D).

Os bisfosfonatos não estão liberados para crianças, embora sejam usados na prática diária em centros especializados. Anticoncepção é indicada em meninas na idade fértil. Há os que acreditam que os bisfosfonatos têm benefício em relação ao risco<sup>76,78-81</sup>(B)<sup>82</sup>(D). Estes medicamentos não são usados para a prevenção de OPIG em crianças e adolescentes<sup>76</sup>(B). Suas indicações em crianças e adolescentes para tratamento da OPIG são: falha terapêutica com doses máximas de vitamina D e cálcio, intolerância ou contraindicação a estas medicações e presença de fratura<sup>76,78-81</sup>(B)<sup>82</sup>(D).

## Recomendação

O tratamento de OPIG em crianças deve ser feito com o uso de cálcio e vitamina D<sup>76</sup>(B). Na presença de falha terapêutica

com doses máximas de vitamina D e cálcio, intolerância ou contraindicação a estas medicações e presença de fratura, deve-se utilizar bisfosfonatos<sup>78</sup>(B), com especial atenção à anticoncepção para as meninas.

## 22. QUANDO INDICAR O USO DE TERIPARATIDA PARA TRATAMENTO DE OPIG EM CRIANÇAS?

Não existe evidência para indicação de teriparatida para o tratamento de OPIG em crianças e adolescentes. Há estudos que demonstram risco de desenvolvimento de tumores ósseos em modelos animais tratados com essa medicação. Portanto, na faixa etária pediátrica, com a cartilagem de crescimento ainda aberta poderia haver um risco potencial aumentado, sendo assim contraindicada nesses pacientes.

### Recomendação

Recomenda-se a não utilização de teriparatida para o tratamento de OPIG em crianças e adolescentes.

### CONFLITO DE INTERESSE

Pereira RMR: Recebeu financiamento para pesquisa clínica patrocinada pelas empresas Novartis, Ely Lilly e Servier. Zerbini CAF: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio patrocinado pelas empresas Pfizer, Sanofi-Aventis e Servier; recebeu honorários por participação em conferências ou palestras patrocinado pelas empresas Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier e Roche; recebeu financiamento para pesquisa patrocinado pelas empresas Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier,

Roche, MSD, Ely Lilly, Amgen, Novartis, Aché; recebeu honorários para consultoria das empresas Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier e MSD. Danowski J: Recebeu honorários por participação em palestra patrocinada pelas empresas Sanofi-Aventis, Ely Lilly e Novartis; recebeu honorários para pesquisa patrocinado pelas empresas Sanofi-Aventis, Ely Lilly e Novartis; recebeu honorários por organizar atividade de ensino. Terreri MT: Recebeu reembolso por participação a congressos e conferências patrocinados pelas empresas Pfizer e Roche; recebeu honorários para organizar programas educativos patrocinado pelas empresas Eurofarma e Novartis. Weingril P: Recebeu honorários por apresentação, conferência ou palestra patrocinadas pela empresa Servier; é membro do *Advisory Board* da empresa MSD; recebeu honorários para participar de congressos patrocinados pelas empresas Abbott, Pfizer, Servier e Roche. Plapler PG: Recebeu honorários por participação em eventos, por ministrar aulas, pesquisa clínica, comitê consultor e redação de textos científicos patrocinados pelas empresas Aché, Ely Lilly, SEM, GSK, MSD, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier e Zodiac. Radominski S: Recebeu honorários por participação em conferências ou palestras patrocinadas pelas empresas Novartis, Sanofi-Aventis, Ely Lilly e Roche. Szejnfeld VL: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio patrocinado pelas empresas Sanofi-Aventis e Novartis; recebeu honorários por participação em conferências ou palestras patrocinadas pelas empresas Sanofi-Aventis e Novartis; recebeu honorários para consultoria da empresa Sanofi-Aventis.

## REFERÊNCIAS

1. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344-6.
2. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
3. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J* 2006;53:27-34.
4. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
5. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *J Bone Miner Res* 2005;20:1487-94.
6. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
7. Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med* 2003;163:2619-24.
8. Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, Laan RF, Struijs A, van Staa TP, et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004;63:324-5.
9. National Osteoporosis Society & Royal College of Physicians guidelines working group for Bone and Tooth Society. Glucocorticoid-induced Osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London, Royal College of Physicians 2002.
10. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006;17:8-19.
11. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005;23:105-9.
12. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1515-26.

13. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Pocock N, Eisman J. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
14. Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, Halim AG, Soehardy Z, Rahimah I, et al. A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:2344-7.
15. Poulos P, Adachi JD. Guidelines for the prevention and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl. 21): S79-S86.
16. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004;15:301-10.
17. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2000;15:1818-24.
18. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004;15:589-602.
19. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004;24:63-70.
20. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000952.
21. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
22. Jensen J, Christiansen C, Rødbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985;313:973-5.
23. Korkor AB, Eastwood D, Bretzmann C. Effects of gender, alcohol, smoking, and dairy consumption on bone mass in Wisconsin adolescents. *WMJ* 2009;108:181-8.
24. Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, et al. Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2008;23:1477-85.
25. Pongchaiyakul C, Nguyen TV, Kosulwat V, Rojroongwasinkul N, Charoenkiatkul

- S, Eisman JA, et al. Effects of physical activity and dietary calcium intake on bone mineral density and osteoporosis risk in a rural Thai population. *Osteoporos Int* 2004;15:807-13.
26. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 62:744-51.
27. Morin S, Tsang JF, Leslie WD. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos Int* 2009;20:363-70.
28. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003;9:544-64.
29. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1985-96.
30. Schmitt NM, Schmitt J, Dören M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. An update. *Maturitas* 2009; 20;63:34-8.
31. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:(2):CD007146.
32. Maricic M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: treatment options and guidelines. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:25-9.
33. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1082-90.
34. Newman ED, Matzko CK, Oleginski TP, Perruquet JL, Harrington TM, Maloney-Saxon G, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. *Osteoporos Int* 2006;17:1428-34.
35. de Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwinderman AH, Kroon HM, Pauwels EK, et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1066-76.
36. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.

37. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008;43:1115-21.
38. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.
39. Cruse LM, Valeriano J, Vasey FB, Carter JD. Prevalence of evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Clin Rheumatol* 2006;12:221-5.
40. Van Staa, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fracture. *J Bone Min Res* 15;6:2000.
41. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18:913-8.
42. Blodgett FM, Burgin L, Iezzoni D, Gribetz D, Talbot NB. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *N Engl J Med* 1956;254:636-41.
43. Varonos S, Ansell BM, Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int* 1987;41:75-8.
44. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008;11:75-91.
45. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
46. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
47. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675-84.
48. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
49. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.

50. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
51. 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.
52. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
53. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
54. Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. The potential effects on fracture outcomes of improvements in persistence and compliance with bisphosphonates. *QJM* 2009;102:35-42.
55. Lau AN, Adachi JD. Role of teriparatide in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:497-503.
56. Canalis E, Giustina A, Bilezikian IP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:905-16.
57. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 2028-39.
58. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346-55.
59. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporosis Int* 2009;20:2095-104.
60. Maricic M, Gluck O. Densitometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Densitometry* 2004;7:359-63.
61. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003;2:224-8.
62. Winzenberg T, Oldenburg B, Frendin S, De Wit L, Riley M, Jones G. The effect on behavior and bone mineral density of individualized bone mineral density feedback and educational interventions in premenopausal women: a randomized controlled trial [NCT00273260]. *BMC Public Health* 2006;6-12.

63. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2008;35:2249-54.
64. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
65. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999;60:68-73.
66. Minsker DH, Manson JM, Peter CP. Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;121:217-23.
67. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2017-20.
68. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006;22:578-9.
69. Dunlop DJ, Soukop M, McEwan HP. Antenatal administration of aminopropylidene diphosphonate. *Ann Rheum Dis* 1990;49:955.
70. Illidge TM, Hussey M, Godden CW. Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:257-8.
71. Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res* 2004;19:1742-5.
72. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:1146-8.
73. Levy S, Fayez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009;44:428-30.
74. Yarrington JT, Capen CC, Black HE, Re R, Potts JT Jr, Geho WB. Experimental parturient hypocalcemia in cows following prepartal chemical inhibition of bone resorption. *Am J Pathol* 1976;83:569-88.
75. Bianchi ML. How to manage osteoporosis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:991-1005.
76. Brown JJ, Zacharin MR. Attempted randomized controlled trial of pamidronate versus calcium and calcitriol supplements for management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2005;41:580-2.



77. Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick H, Borte M. Diagnosis, prophylaxis and therapy of osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis: consensus statement of the German Association for Pediatric Rheumatology. *Z Rheumatol* 2007;66:434-40.
78. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960-6.
79. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoids treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:813-8.
80. Noguera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoids-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:529-36.
81. Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2006;91:753-61.
82. Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003;39:88-92.