

## Experiência com o uso do denosumabe no tratamento da osteoporose no paciente extremo idoso

### *Experience with the use of denosumab in the treatment of osteoporosis in the extremely elderly patient*

Hélida Rosana de Jesus Ferreira Caldas, Elaine de Azevedo  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

**Introdução:** A osteoporose é uma doença caracterizada pela perda progressiva de massa óssea e deterioração da microarquitetura, o que a torna mais frágil e propensa a fraturas. Uma das opções de tratamento disponíveis para reduzir o risco de fraturas em pacientes com osteoporose é o denosumabe, um anticorpo monoclonal que inibe a ação dos osteoclastos e ajuda a preservar a massa óssea. **Objetivos:** Analisar detalhadamente o perfil de pacientes extremo idosos com osteoporose em tratamento com denosumabe. **Métodos:** Estudo retrospectivo em hospital terciário de São Paulo. Foi feita a revisão de prontuário de 121 pacientes, com idade igual ou superior a 80 anos e que receberam tratamento com denosumabe no período entre 1º de janeiro de 2021 e 31 de dezembro de 2022. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do sexo feminino com 91,74% e apenas 8,26% do sexo masculino, com média de 86 anos. Destes pacientes, 67% não tiveram hospitalizações durante o período do estudo. A ocorrência de fraturas sintomáticas foi baixa, a média de escore T do fêmur total dos pacientes foi de -2,4. Com relação ao uso prévio de bisfosfonatos, 90% dos pacientes já haviam utilizado essa classe de medicamentos. Desses, 51% fizeram uso de bisfosfonatos orais por mais de 5 anos e 23% utilizaram bisfosfonato endovenoso pelo mesmo período. A maioria dos pacientes (87%) fazia uso de mais de 5 medicamentos diariamente. Mais da metade apresentavam mais de 5 comorbidades. O uso prévio da teriparatida foi registrado em 31% dos pacientes. **Conclusão:** Este estudo retrospectivo forneceu um perfil detalhado de pacientes extremo idosos com osteoporose em tratamento com denosumabe. As características clínicas e densitométricas da população avaliada permitem inferir que se trata de um grupo de pacientes com alto risco para fraturas por fragilidade. Verificou-se uma excelente adesão ao tratamento, o que corrobora a expectativa de que a posologia semestral é favorável, e um número pequeno de fraturas sintomáticas e internações, o que sugere que o denosumabe pode ser uma opção eficaz para reduzir o risco de fraturas em extremo idosos com osteoporose.

**Descritores:** Osteoporose; idoso; denosumabe.

## ABSTRACT

**Introduction:** Osteoporosis is a disease characterized by the progressive loss of bone mass and deterioration of the microarchitecture, making it more fragile and prone to fractures. One of the treatment options available to reduce the risk of fractures in patients with osteoporosis is denosumab, a monoclonal antibody that inhibits the action of osteoclasts, helping to preserve bone mass. **Objectives:** To analyze in detail the profile of extremely elderly patients with osteoporosis undergoing treatment with denosumab. **Methods:** Retrospective study in a tertiary hospital in São Paulo. The medical records of 121 patients were reviewed, aged 80 years or over and who received treatment with denosumab in the period between January 1, 2021 and December 31, 2022. **Results:** The majority of patients were female with 91.74% and only 8.26% male. With an average of 86 years old. Of these, 67% had no hospitalizations during the study period. The occurrence of symptomatic fractures was low. The mean total femur T-score of the patients was -2.4. Regarding previous use of bisphosphonates, 90% of patients had already used this class of medications. Of these, 51% used oral bisphosphonates for more than 5 years and 23% used intravenous bisphosphonates for the same period. The majority of patients (87%) took more than 5 medications daily. More than half had more than 5 comorbidities. Previous use of teriparatide was recorded in 31% of patients. **Conclusion:** This retrospective study provided a detailed profile of extremely elderly patients with osteoporosis undergoing denosumab treatment. The clinical and densitometric characteristics of the population evaluated allow us to infer that this is a group of patients at high risk for fragility fractures. We found excellent adherence to treatment, confirming the expectation that biannual dosing is favorable, and a small number of symptomatic fractures and hospitalizations, suggesting that denosumab may be an effective option to reduce the risk of fractures in the elderly with osteoporosis.

**Keywords:** Osteoporosis; elderly; denosumab.

### **Correspondência:**

Hélida Rosana de Jesus Ferreira Caldas  
E-mail: helida\_1990@hotmail.com  
Data de submissão: 18/12/2023  
Data de aceite: 19/03/2024

### **Trabalho realizado:**

Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
Centro Universitário São Camilo  
R. Raul Pompéia, 144 - Pompeia, São Paulo - SP, 05025-010

## INTRODUÇÃO

A osteoporose (OP) é uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo que leva à fragilidade óssea e, conseqüentemente, a maior suscetibilidade a fraturas<sup>1-2</sup>.

Atinge ambos os sexos com predominância nas mulheres. Sua prevalência é aumentada com a idade e pode ser considerada a principal causa de fraturas na população idosa. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) prevêm que a população idosa crescerá significativamente nos próximos 50 anos na América Latina e que o número de fraturas de quadril (a de maior gravidade pois está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade) passará a ser similar aos números atuais do Estados Unidos e da Europa. No Brasil, segundo a OMS, estima-se que o número de fraturas de quadril ao ano (hoje cerca de 121.700) deva atingir a cifra de 160 mil até 2050<sup>1-7</sup>.

Além da alta incidência, a OP assume grande importância devido às graves conseqüências físicas, psicossociais e financeiras que afetam tanto o indivíduo quanto a sua família e a comunidade<sup>2-3</sup>. Tem sido considerada uma questão relevante de saúde pública já que as fraturas na população muito idosa acarretam perda da autonomia, incapacidade e óbito.

A abordagem da osteoporose exige coordenação do cuidado como um todo ao utilizar ferramentas e protocolos clínicos baseados em evidências científicas. O objetivo do tratamento da OP é reduzir a probabilidade de fraturas através de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Medidas gerais, como intervenções para diminuir quedas, boa nutrição, atividade física regular, cessar tabagismo e limitação do consumo de álcool são recomendadas. A suplementação de

cálcio e vitamina D está indicada quando há uma dieta insuficiente ou sinais de hipovitaminose<sup>1-5,7</sup>.

É importante conhecer o perfil do paciente para uma boa estratificação de risco para fraturas, e assim, definir a melhor estratégia para a escolha do tratamento farmacológico<sup>3,7</sup>.

Diferentes classes farmacológicas têm se mostrado eficazes quando há risco de fraturas. A escolha do medicamento deve ser definida individualmente, baseada nas características clínicas, custos e preferência do paciente bem como no conhecimento da eficácia e da segurança do fármaco específico. Os medicamentos que atuam no metabolismo ósseo e que fazem parte do arsenal terapêutico da OP são classificados em antirreabsortivos ou anticatabólicos (Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Ácido Zolendrônico, Denosumabe, Raloxifeno), anabólicos ou formadores (Teripatida) e de efeito "misto" ou dual (Romosozumabe). Os antirreabsortivos atuam bloqueando a atividade dos osteoclastos, reduzindo o processo de remodelamento ósseo. Representam o grupo de medicações com importante número de evidências científicas que confirmam sua eficácia no tratamento para osteoporose e são os mais prescritos na prática médica<sup>1-7</sup>.

É notório o denosumabe (DMB) como uma importante opção no arsenal de medicamentos antirreabsortivos no tratamento da OP. Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humanizado contra o ligante do receptor ativador do fator nuclear do kappa B (RANKL). Ele reduz a diferenciação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos por inibir a ligação RANK-RANKL. É de fácil aplicação e tem ótimos índices de adesão por ter uma posologia cômoda (uso semestral). Existem estudos concretos mostrando sua eficácia antifratura e segurança. Está

aprovado para o tratamento de mulheres na pós menopausa com OP, tratamento de perda óssea por terapia de supressão hormonal em indivíduos com neoplasia de próstata e mama, OP em homens, OP associada à terapia sistêmica com glicocorticoides e também em pacientes com disfunção renal, pois não há metabolização do medicamento pelos rins e pode ser utilizado em pacientes com doença óssea metastática. Pode ser utilizado na falha, intolerância ou contra-indicação aos medicamentos tidos como de primeira linha, como alendronato, risedronato, ácido zolendrônico. Tem sido uma ótima escolha para pacientes com OP grave, alto risco para quedas, com múltiplas comorbidades, polifarmácia e com histórico de tratamento prévio de longa data com outros fármacos para tratar OP<sup>1-7</sup>.

Os pacientes assistidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO) de São Paulo possuem características peculiares como idade avançada, histórico de uso prévio prolongado de bisfosfonatos, múltiplas comorbidades, diminuição cognitiva, limitações físicas, polifarmácia, quedas frequentes, alteração na função renal e baixa densidade mineral óssea. São frequentemente estratificados como graves com um perfil de muito alto risco para fraturas e com prognóstico ruim no que se refere a fraturas por fragilidade. Sendo assim, viu-se a necessidade de conhecer e utilizar um medicamento mais incisivo para tal perfil.

## OBJETIVO

Avaliar o perfil demográfico, clínico e densitométrico dos pacientes extremo idosos (acima de 80 anos), em uso regular de DMB para o tratamento de OP considerando os seguintes dados: idade, sexo, número de comorbidades, número de fármacos de uso habitual (polifarmácia), histórico de

tratamento farmacológico para OP. Avaliação do registro de novas fraturas sintomáticas e de internações por qualquer motivo no período de 1 de janeiro de 2021 e 31 de dezembro de 2022.

## MÉTODOS

### Desenho do Estudo

Estudo observacional, retrospectivo e transversal que incluiu pacientes com diagnóstico de osteoporose em acompanhamento no Ambulatório de Osteoporose do Serviço de Reumatologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe), em São Paulo, Brasil, no período entre 1 de janeiro de 2021 e 31 de dezembro de 2022.

### Seleção de Pacientes

Foram revisados prontuários eletrônicos de pacientes assistidos no Serviço de Reumatologia com OP em uso de DMB. Dentre os pacientes em seguimento regular, foram selecionados aqueles com idade igual ou superior a 80 anos, que usaram DMB entre 1 de janeiro de 2021 até 31 de dezembro de 2022. Foram coletados: nome, sexo, data de nascimento, registro de comorbidades, número de fraturas sintomáticas, internações, medicamentos de uso regular, dados densitométricos do fêmur total. Registrou-se ainda o uso prévio de teriparatida (TER) e de bisfosfonatos (BFF) seja por via oral e/ou parenteral, o qual foi estratificado em: até 5 anos, entre 5 e 10 anos e superior a 10 anos de uso.

### Avaliação clínica

Os dados foram obtidos por meio de pesquisa de prontuário eletrônico com coleta de dados.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 121 pacientes, dos quais 111 mulheres e 10 homens. A

idade média observada foi de 86 anos. Cerca de dois terços dos pacientes (67%) não tiveram hospitalizações durante o período do estudo. A ocorrência de fraturas sintomáticas foi baixa, sendo observada em apenas 8% dos pacientes. A média de T-score do fêmur total dos pacientes foi de -2,4.

Quanto ao uso prévio de bisfosfonato, verificou-se que 90% dos pacientes já haviam utilizado essa classe de medicamentos. Destes, 51% relataram o uso oral por mais de 5 anos e 23% fizeram uso endovenoso (ácido zolendrônico) pelo mesmo período.

Em relação ao número de medicamentos utilizados, a grande maioria dos pacientes (87%) estava fazendo uso diário de mais de 5 medicamentos. Quanto ao número de comorbidades, constatou-se que 54% dos pacientes apresentavam mais de 5 comorbidades, e, dentro desse grupo, 30% utilizavam mais de 10 medicamentos simultaneamente. Dentre as principais comorbidades vistas, observou-se que 34% apresentavam Doença Renal Crônica (DRC) (TFG<60ml/min). O uso prévio da TER foi observado em 31% dos pacientes.

**Tabela 1** - Características clínicas dos dados consolidados

Dados Consolidados		
Média em Anos	86 ± 4	
Número de Internações		
Nenhuma	81	67%
Uma	23	19%
Duas	13	11%
Três	3	2%
Quatro	1	1%
Sexo		
Feminino	111	91,74%
Masculino	10	8,26%
Número de Fraturas Sintomáticas		
Nenhuma	111	92%
Uma	10	8%

Uso Prévio de BFF VO		
Nunca Usou	27	22%
<5	33	27%
5 A 10	24	20%
>10	37	31%

Uso Prévio de BFF EV		
Nunca Usou	55	45%
<5	38	31%
5 A 10	28	23%
>10	0	0%

Número de Medicamentos		
<5	16	13%
5 A 10	72	60%
>10	33	27%

Número de Comorbidades		
<5	56	46%
5 A 10	57	47%
>10	8	7%

Uso Prévio de Teriparatida		
Sim	84	69%
Não	37	31%

Paciente tinha alteração renal?		
Sim	80	66%
Não	41	34%

Média da Densitometria	-2,4
------------------------	------

BFF: Bisfosfonato; VO: Via oral; EV: Endovenoso.

## DISCUSSÃO

Uma vez que a perda óssea é contínua ao longo da vida e a prevalência de fraturas osteoporóticas aumenta com a idade, o cuidado adequado com esta condição deve ser considerado uma prioridade em termos de estratégias de saúde pública. Dado que os idosos com osteoporose constituem um subconjunto da população particularmente frágil, existe uma necessidade urgente de opções de tratamento convenientes com eficácia e segurança documentadas. Os tratamentos disponíveis para a osteoporose devem ser comprovados como eficazes nos idosos, tanto para fraturas vertebrais, como

nas fraturas não vertebrais. Estas últimas as responsáveis pela maior parte da morbidade e mortalidade associadas à osteoporose na velhice. As opções de tratamento também devem ser comprovadamente seguras em idosos frágeis, com comorbidades subjacentes e com risco aumentado de eventos adversos

Os doentes idosos fraturados ou estratificados como de alto risco (ou muito alto risco) para fraturas não são “idosos comuns”, e devem ser considerados como idosos frágeis com uma elevada prevalência de comorbidades subjacentes. Essa fragilidade se reflete em maus resultados pós-fratura, como elevada mortalidade, declínio funcional e perda de qualidade de vida.

Apesar de dados robustos de morbimortalidade, em pacientes com idade igual ou superior a 80 anos, a osteoporose continua a ser subdiagnosticada e subtratada. A incerteza quanto à eficácia do tratamento, as preocupações com a polifarmácia, a fragilidade e a expectativa de vida limitada, as opiniões sobre o envelhecimento natural e a dificuldade ao acesso a especialistas e aos medicamentos são fatores que podem explicar, em parte, esta discrepância.

Paralelamente, existe uma necessidade de opções de tratamento com posologia conveniente, eficácia e segurança documentadas justamente neste subconjunto da população.

A população atendida no Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO em SP e avaliada nesse estudo espelha exatamente esse perfil de fragilidade exposto. A combinação de idade avançada, multimorbidades (com todas as suas implicações) e baixa massa óssea demonstra o quão desafiador é a escolha e o manejo do tratamento da OP.

De um modo geral, houve boa resposta terapêutica com DMB ao longo do curto período de observação sendo perceptível a boa aceitação dos pacientes e de seus cuidadores,

boa adesão, poucos efeitos colaterais e baixos índices de novas fraturas. E como a osteoporose também acarreta um fardo econômico para os idosos, a relação custo-eficácia do DMB em comparação com os BFF em mulheres osteoporóticas na pós-menopausa, bem como em homens idosos osteoporóticos também é uma vantagem. Além disso, não se espera que a farmacocinética do DMB seja afetada pela insuficiência hepática ou pela diminuição da função renal, tornando-o uma melhor opção de tratamento para idosos vulneráveis.

## CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo fornece um perfil detalhado de pacientes idosos com osteoporose em tratamento com denosumabe, e destaca sua relevância na prevenção de fraturas sintomáticas. A maioria dos pacientes não apresentou fraturas durante o período do estudo, sugerindo que esse medicamento pode ser uma opção eficaz para reduzir o risco de fraturas no grupo extremo idoso com osteoporose.

Estudos prospectivos adicionais são necessários para validar esses resultados e fornecer uma visão mais abrangente do uso do denosumabe em idosos. Essa pesquisa contribui para que se melhore o tratamento e o cuidado com pacientes idosos com osteoporose, proporcionando a melhoria na qualidade de vida e a redução do risco de complicações associadas a essa doença óssea.

## REFERÊNCIAS

1. Shinjo SK, Moreira C, Vasconcelos JT, Marques Neto JF, Radominski SC, (Ed's). Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2ª ed. rev e ampl. Barueri, SP: Manole; 2021.
2. Liu DJ, Falcão LF. Manual de Reumatologia. 2ª ed. São Paulo. Guanabara Koogan; 2020.

3. Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL, (Org.). Manual Brasileiro de Osteoporose: orientações práticas para os profissionais de saúde. São Paulo: Editora Clannad; 2021.
4. Maeda SS, Silva DM, (Ed.). Guia Prático em osteometabolismo. São Paulo: Segmento Farma; 2014.
5. Ström O, Lauppe R, Ljunggren Ö, Spangéus A, Ortsäter G, O'Kelly J, Akesson K. Real-world effectiveness of osteoporosis treatment in the oldest old. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1525–33.
6. Jeong C, Ha J. The Effect of Denosumab on Bone Mass in Super Elderly Patients. *J Bone Metab.* 2020;27(2):119-24.
7. Vandenbroucke A, Luyten FP, Flamaing J, Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1065-77.