



Eficácia e alterações metabólicas do denosumabe em mulheres na pós-menopausa com osteoporose

Efficacy and metabolic changes of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis

Eficacia y alteraciones metabólicas del denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

Mariana Vidotti de Jesus¹, Isabelle Cadore Galli², Gabriela Barszcz Parisotto³, Giovanna Luiza Susin³, Giseli da Silveira³, Helena Luiza Bez Batti Teles³, Isabelli Vitoria Cichocki⁴, Julia Barszcz Parisotto³.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia do denosumabe no tratamento da osteoporose pós-menopausa, com foco na densidade mineral óssea e possíveis alterações metabólicas. **Método:** Revisão integrativa da literatura nas bases PUBMED/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO e BVS/LILACS, incluindo estudos dos últimos 10 anos. A coleta de dados ocorreu entre dezembro de 2024 e janeiro de 2025, com uso dos descritores “Osteoporose pós-menopausa”, “Metabolismo” e “Denosumabe”. **Resultados:** Foram incluídos oito estudos, totalizando 33.505 mulheres. Os resultados apontam que o denosumabe reduz significativamente o risco de fraturas osteoporóticas e aumenta a densidade mineral óssea, com queda na atividade osteoclástica, evidenciada por marcadores como fosfatase alcalina total e osteocalcina. Também foi observado aumento nos níveis de triglicerídeos entre o terceiro e o sexto mês de uso, indicando a necessidade de monitoramento lipídico. Casos de hipocalcemia foram registrados, especialmente entre pacientes com comorbidades ou uso concomitante de outros medicamentos. **Considerações finais:** Comparado a bifosfonatos e placebo, o denosumabe apresentou boa tolerabilidade e baixa incidência de efeitos adversos graves. Conclui-se que o denosumabe é uma alternativa eficaz e segura para a osteoporose na pós-menopausa, exigindo, contudo, vigilância quanto a alterações metabólicas.

Palavras-chave: Osteoporose na Pós-Menopausa; Denosumabe; Metabolismo

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis, focusing on bone mineral density and possible metabolic changes. **Method:** An integrative literature review was conducted using the PUBMED/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO, and BVS/LILACS databases, including studies from the past 10 years. Data collection took place between December 2024 and January 2025, using the descriptors “Postmenopausal Osteoporosis,” “Metabolism,” and “Denosumab.” **Results:** Eight studies were included, totaling 33,505 women. The results indicate that denosumab significantly reduces the risk of

¹ Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo - SP.

² Universidade Federal de Rondonópolis (UFR), Rondonópolis - MT.

³ Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), Várzea Grande - MT

⁴ Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama - PR

osteoporotic fractures and increases bone mineral density, with reduced osteoclastic activity, evidenced by markers such as total alkaline phosphatase and osteocalcin. An increase in triglyceride levels was also observed between the third and sixth months of use, indicating the need for lipid monitoring. Cases of hypocalcemia were reported, particularly among patients with comorbidities or concomitant medication use.

Final Considerations: Compared to bisphosphonates and placebo, denosumab showed good tolerability and a low incidence of serious adverse effects. It is concluded that denosumab is an effective and safe alternative for postmenopausal osteoporosis, although monitoring for metabolic changes is recommended.

Keywords: Osteoporosis, Postmenopausal, Denosumab, Metabolism.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia del denosumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, con énfasis en la densidad mineral ósea y posibles alteraciones metabólicas. **Método:** Se realizó una revisión integradora de la literatura en las bases de datos PUBMED/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO y BVS/LILACS, incluyendo estudios de los últimos 10 años. La recolección de datos se llevó a cabo entre diciembre de 2024 y enero de 2025, utilizando los descriptores “Osteoporosis posmenopáusica”, “Metabolismo” y “Denosumab”.

Resultados: Se incluyeron ocho estudios, que abarcaron un total de 33.505 mujeres. Los resultados indican que el denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas osteoporóticas y aumenta la densidad mineral ósea, con una disminución en la actividad osteoclástica, evidenciada por marcadores como la fosfatasa alcalina total y la osteocalcina. También se observó un aumento en los niveles de triglicéridos entre el tercer y sexto mes de uso, lo que indica la necesidad de monitoreo del perfil lipídico. Se registraron casos de hipocalcemia, especialmente en pacientes con comorbilidades o uso concomitante de otros medicamentos.

Consideraciones Finales: En comparación con bifosfonatos y placebo, el denosumab mostró buena tolerancia y baja incidencia de efectos adversos graves. Se concluye que el denosumab es una alternativa eficaz y segura para la osteoporosis posmenopáusica, aunque se recomienda vigilancia frente a posibles alteraciones metabólicas.

Palabras clave: Osteoporosis posmenopáusica, Denosumab, Metabolismo.

INTRODUÇÃO

A menopausa é um marco natural na vida da mulher, caracterizada pela cessação permanente da menstruação devido à redução da produção de estrogênio pelos ovários (NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2022). Essa diminuição hormonal está diretamente associada a alterações no metabolismo ósseo, acelerando a perda de massa óssea e tornando a osteoporose uma das principais complicações durante esse período. A osteoporose é uma condição esquelética caracterizada pela redução da densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura óssea, aumentando significativamente o risco de fraturas, principalmente em mulheres durante esse período devido à diminuição dos níveis de estrogênio (ROSEN CJ, 2020).

Reconhecida como um problema de saúde pública global, a osteoporose afeta aproximadamente 200 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo as mulheres na pós-menopausa o grupo mais vulnerável. Estima-se que uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens com mais de 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica durante a vida (INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 2025). No Brasil, o estudo BRAZOS, que analisou 2.420 indivíduos acima de 40 anos de diferentes regiões, revelou que fraturas de baixo impacto ocorreram em 15,1% das mulheres e 12,8% dos homens, sendo que as fraturas mais frequentes foram no antebraço distal, seguidas pelo quadril, úmero, costelas e coluna (BRASIL, 2022).

Como demonstrado anteriormente, as mulheres são particularmente vulneráveis a fraturas em áreas como coluna, quadril e punho, que têm um impacto significativo na qualidade de vida e na morbidade e mortalidade (CRANDALL CJ, et al., 2020). Os tratamentos convencionais para a osteoporose incluem a suplementação de cálcio e vitamina D, bem como o uso de medicamentos como bifosfonatos, que inibem a reabsorção óssea, e moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), que ajudam a preservar a densidade mineral óssea (WU CH, et al., 2020; HAJISADEGHI H, et al., 2021).

Além disso, o denosumabe surgiu como uma terapia inovadora no manejo da osteoporose que, ao bloquear a interação RANKL/RANK, reduz a atividade dos osteoclastos, promovendo a preservação da densidade óssea e reduzindo o risco de fraturas (EASTELL R, et al., 2019).

Vários estudos já avaliaram a eficácia do denosumabe no aumento da densidade mineral óssea e na redução das fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, consolidando sua importância no manejo da osteoporose pós-menopausa. Apesar desses benefícios comprovados, há evidências que apontam seu uso associado ao risco de hipocalcemia, especialmente em pacientes com função renal comprometida, ressaltando a necessidade de monitoramento adequado durante o tratamento (TSVETOV G, et al., 2020). No entanto, ainda existem lacunas na compreensão dos amplos efeitos metabólicos do denosumabe, bem como seus benefícios e possíveis impactos associados a condições relacionadas ou mesmo seu papel na melhora funcional dos pacientes (PAGE MJ, et al., 2022).

Assim, o objetivo deste artigo é realizar uma revisão sistemática que avalie não apenas a eficácia do denosumabe no tratamento da osteoporose, mas também os efeitos metabólicos específicos dessa terapia em mulheres na pós-menopausa. Essa abordagem se justifica pela importância de compreender o impacto global do tratamento, indo além da densidade mineral óssea, para oferecer uma visão mais abrangente que auxilie na personalização das estratégias terapêuticas.

MÉTODOS

Fontes de dados e estratégias de pesquisa

Esta revisão integrativa de literatura foi realizada utilizando artigos das bases de dados eletrônicas PUBMED, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), abrangendo publicações entre 2015 e 2024 em português ou inglês. O estudo seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e incluiu pesquisas com mulheres na pós-menopausa, definido como um período de mais de 12 meses de amenorreia, com diagnóstico prévio de osteoporose (PAGE MJ, et al., 2022).

Os descritores foram selecionados por meio de consulta ao MeSH (Medical Subject Headings) e ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), utilizando os termos "Osteoporose Pós-Menopausa", "Metabolismo" e "Denosumabe", combinados com o operador booleano "AND" para refinar os resultados. A questão norteadora foi estruturada de acordo com a abordagem PICO (Pacientes, Intervenção, Comparação e Desfecho) como base para a formulação da questão científica e seleção dos estudos relevantes, criando a questão de estudo: "Qual a eficácia e as principais alterações metabólicas presentes com o uso de denosumabe em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose?" (**Tabela 1**).

Tabela 1. Estratégia PICO para a revisão.

P: Pacientes	Mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose
I: Intervenção	Denosumabe em qualquer dose ou formulação
C: Comparação	Tratamentos similares para osteoporose/Placebo
O: Desfecho	Eficácia e alterações metabólicas associadas ao uso de denosumabe

Fonte: Jesus MV, et al., 2025.

Seleção dos estudos

Para serem incluídos na presente revisão, os estudos tiveram que atender aos seguintes critérios: estudos de coorte retrospectivos ou prospectivos, ensaios clínicos randomizados e prospectivos avaliando os efeitos do denosumabe no risco de fratura, marcadores bioquímicos de remodelação óssea e alterações metabólicas apenas em mulheres na pós-menopausa. Foram excluídos relatos de casos, revisões de literatura e cartas ao editor, além de estudos não disponíveis em sua totalidade. Os estudos potencialmente elegíveis foram selecionados para resumos e, em seguida, uma análise do texto completo para excluir aqueles que não abordavam a questão central desta revisão.

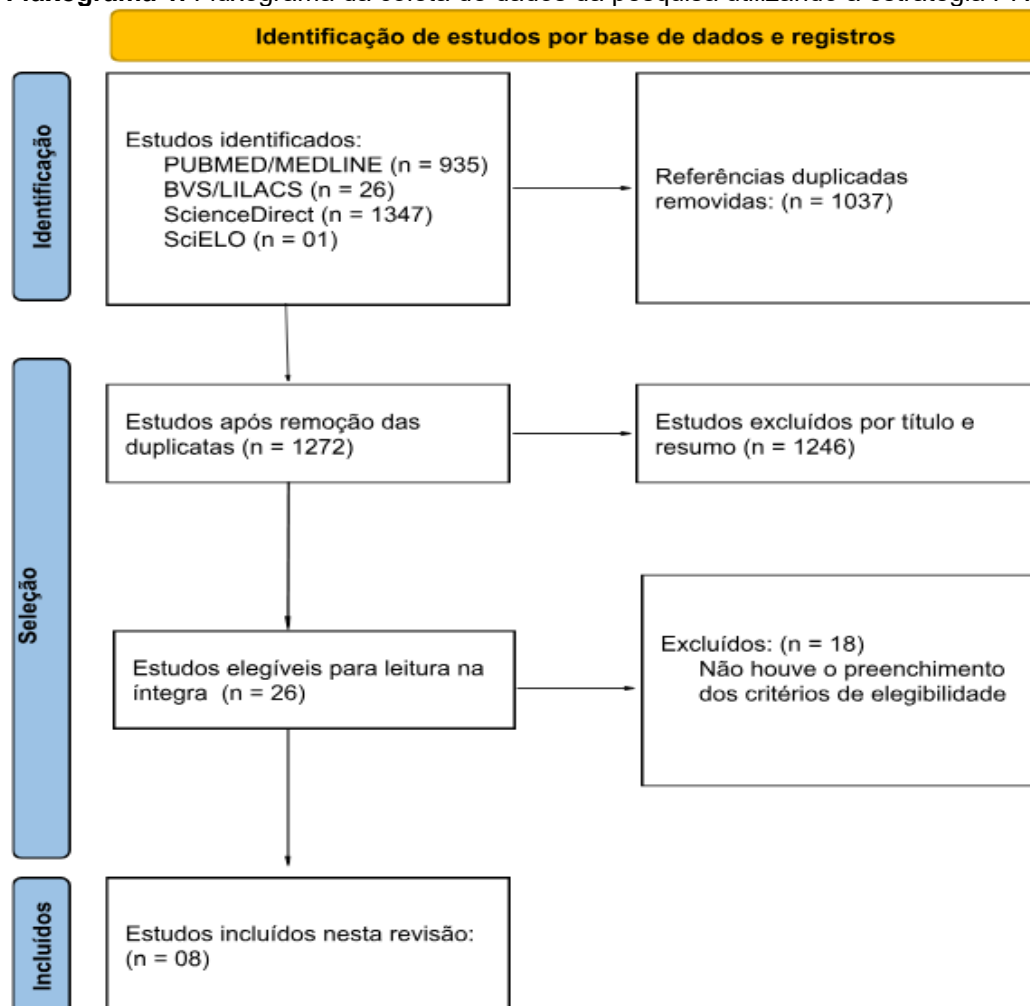
Extração de dados e avaliação da qualidade

Para a extração de dados, os critérios de elegibilidade foram aplicados de forma independente por dois revisores com o objetivo de identificar e remover publicações duplicadas ou de difícil acesso, além de uma posterior leitura dos títulos e resumos para triagem do texto completo. Um terceiro revisor foi chamado somente em casos de discordância ou dúvidas, os quais foram resolvidos brevemente. Os dados extraídos foram organizados em um banco do microsoft Excel e incluíram o título do artigo, o nome do primeiro autor, o desenho do estudo, o país da população analisada, o periódico de publicação, o ano de publicação, os principais achados, pontos fortes, limitações e outras observações pertinentes. A seleção final foi determinada em reunião de consenso com a participação de um terceiro autor.

RESULTADOS

A coleta e extração de dados ocorreram entre dezembro de 2024 e janeiro de 2025. A busca inicial resultou na identificação de 2.309 artigos. Após a aplicação de filtros nas plataformas, considerando o tipo de estudo, os idiomas inglês e português, e o período de 2015 a 2024, além da retirada de duplicatas, o número de publicações foi reduzido para 1.272 para análise inicial. Em seguida, foram revisados títulos e resumos, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, exclusão de revisões, eliminação de estudos de difícil acesso e daqueles que não abordavam a questão de pesquisa. Ao final desse processo, oito artigos foram selecionados para a coleta de dados. O número de estudos analisados em cada etapa do processo é apresentado no diagrama PRISMA (**Fluxograma 1**).

Fluxograma 1. Fluxograma da coleta de dados da pesquisa utilizando a estratégia PRISMA.



Fonte: Jesus MV, et al., 2025.

A amostra final consistiu em 33.505 mulheres pós-menopausa diagnosticadas com osteoporose tratadas com denosumabe. A distribuição geográfica dos estudos foi variada: dois estudos não especificaram uma população geograficamente delimitada, pois tiveram como base o estudo FREEDOM; os demais foram conduzidos na Itália, em um estudo conjunto entre Taiwan e Hong Kong, dois na Coreia do Sul, na Argentina e em um estudo multinacional envolvendo a República Tcheca e a Eslováquia. Essa diversidade geográfica reflete a heterogeneidade da amostra e das intervenções avaliadas (**Tabela 2**).

Tabela 2. Características metodológicas e detalhes amostrais dos estudos incluídos nesta revisão integrativa.

Autor/ano	Localização	Revista publicada	Metodologia de estudo	Amostra e critérios de estudo
Ferrari et al. (2020)	Not specified	Bon	Ensaio clínico randomizado	Mulheres pós-menopausa com osteoporose, idade entre 60 e 90 anos, com escore T da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar ou quadril total inferior a -2,5 (em qualquer local) e pelo menos -4,0 (em ambos os locais), incluindo um subgrupo com diabetes.
Růžicková et al. (2018)	República Tcheca e Eslováquia	Advances in Therapy	Estudo prospectivo	Mulheres pós-menopausa com osteoporose que receberam prescrição de denosumabe por 24 meses.
Koh et al. (2016)	Coreia do Sul	Yonsei Medical Journal	Ensaio clínico randomizado	Mulheres pós-menopausa nascidas na Coreia, com idade entre 60 e 90 anos, quatro avós etnicamente coreanos, fluentes em coreano e escore T < -2,5 e ≥ -4,0 na coluna lombar ou quadril total. Critérios de exclusão incluíram doenças ósseas metabólicas além da osteoporose, risco aumentado de osteonecrose da mandíbula, hipocalcemia ou hipercalcemia, uso de medicamentos para metabolismo ósseo ou deficiência de vitamina D (<20 ng/mL)
Papapoulos et al. (2015)	Not specified	Osteoporosis international	Ensaio clínico randomizado	Mulheres pós-menopausa com osteoporose que completaram o estudo FREEDOM (3 anos), participaram do grupo de denosumabe ou placebo, não descontinuaram o tratamento investigacional e não perderam mais de uma dose. No estudo de extensão, todas receberam 60 mg de denosumabe subcutâneo a cada 6 meses, com suplementação diária de cálcio e vitamina D
Lasco et al. (2015)	Itália	Calcified tissue international	Estudo prospectivo	Mulheres caucasianas pós-menopausa encaminhadas ao Centro de Osteoporose do Departamento de Medicina Clínica e Experimental do Hospital Universitário de Messina. Critérios de inclusão: escore T ≤ -2,5 na coluna lombar ou colo do fêmur e pelo menos uma fratura vertebral morfométrica de acordo com a classificação de Genant.

Autor/ano	Localização	Revista publicada	Metodologia de estudo	Amostra e critérios de estudo
Lai et al. (2022)	Taiwan e Hong Kong	Osteoporosis international	Estudo de coorte retrospectivo	Novas usuárias de denosumabe 60 mg (≥ 1 dose sem histórico prévio de uso); mulheres pós-menopausa (≥ 55 anos na dose inicial); sem histórico de malignidade ou doença de Paget
Sánchez et al. (2016)	Argentina	Journal of Osteoporosis	Estudo de coorte prospectivo	425 mulheres pós-menopausa tratadas com denosumabe (60 mg subcutâneo a cada 6 meses) por 1 ano em clínicas ósseas na Argentina. Todas apresentavam escore T < -2,5 no quadril ou coluna ou escore T < -2,0 com outros fatores de risco para fratura. Todas receberam cálcio (1.000 mg/dia) e vitamina D (800 UI/dia)
Kim et al. (2020)	Coreia do Sul	Calcified Tissue International	Estudo de coorte retrospectivo	790 pacientes que iniciaram o uso de denosumabe para osteoporose no primeiro ano de sua introdução no hospital foi avaliado. Os participantes foram divididos em dois grupos: com hipocalcemia (n = 65) e sem hipocalcemia (n = 725). O grupo com hipocalcemia apresentou níveis basais significativamente mais baixos de cálcio corrigido (cCa) e taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), enquanto os níveis de creatinina e paratormônio (PTH) foram mais elevados. Além disso, o uso de diuréticos de alça foi mais frequente nesse grupo.

Fonte: Jesus MV, et al., 2025.

O denosumabe foi aprovado nos sistemas de saúde de vários países; por exemplo, nos Estados Unidos e Canadá, a aprovação ocorreu em 2010, enquanto no Brasil foi aprovado em 2012 (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; HEALTH CANADA, 2011).

Nesses contextos de aprovações e estudos de eficácia, a indicação da medicação seguiu critérios semelhantes: tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose, que apresentam risco aumentado de fraturas, em situações de intolerância a outras terapias ou como opção terapêutica adicional (SÃO PAULO STATE DEPARTMENT OF HEALTH, 2015).

Os estudos utilizados para subsidiar essas aprovações mostraram variações significativas em relação ao tamanho da amostra, duração do estudo e idade média dos participantes. Esta revisão sistemática também destaca, juntamente com os estudos utilizados para aprovação, limitações relacionadas à quantidade e qualidade das amostras, pois alguns estudos foram realizados em países específicos ou mesmo em áreas urbanas isoladas. Por exemplo, em um dos artigos, a amostra de uma cidade foi consideravelmente maior, com um aumento de 1.201,7% em relação à de outra cidade (LAI EC, et al., 2022).

Em relação à duração dos estudos, houve oscilação entre seis meses e 10 anos. Em um dos estudos, a intervenção com duração de apenas seis meses foi apontada como uma limitação, uma vez que alguns indivíduos já poderiam estar suplementando com cálcio e/ou vitamina D antes do início do estudo, o que pode ter mascarado a verdadeira eficácia do denosumabe em comparação com o placebo (KOH JM, et al., 2016).

DISCUSSÃO

A osteoporose é uma condição crônica caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea, que compromete a resistência óssea e predispõe os indivíduos a fraturas por fragilidade (SÁNCHEZ A, et al., 2016). Nesse contexto, o denosumabe é uma nova terapia para o tratamento dessa doença, preservando a densidade óssea e reduzindo o risco de fraturas (EASTELL R, et al., 2019; TSVETOV G, et al., 2020).

Assim, para avaliar a eficácia da medicação, um estudo clínico realizado com mulheres na pós-menopausa, com idade entre 60 e 90 anos e com T-score para densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar ou quadril total inferior a -2,5, observou que a variação percentual na DMO foi significativamente maior entre as mulheres tratadas com denosumabe em comparação com aquelas que receberam placebo (FERRARI S, et al., 2020). Além disso, vale ressaltar que o denosumabe reduziu o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (SÁNCHEZ A, et al., 2016).

A hipótese apresentada é corroborada por dados de outro estudo realizado com 425 mulheres na pós-menopausa, que investigou os efeitos do denosumabe na densidade mineral óssea. O principal achado do estudo foram alterações nos marcadores de formação óssea. Após 1 ano de tratamento com denosumabe, tanto o tAP (fosfatase alcalina total) quanto o BGP (osteocalcina) apresentaram reduções significativas: o tAP diminuiu de $149,40 \pm 5,65$ UI/L para $114,50 \pm 5,08$ UI/L, enquanto o BGP diminuiu de $19,33 \pm 0,75$ ng/mL para $10,83 \pm 0,62$ ng/mL, representando reduções médias de 23,36% e 43,97%, respectivamente (teste de postos sinalizados de Wilcoxon, $p < 0,0001$). Enquanto isso, o marcador de reabsorção óssea s-CTX diminuiu significativamente de $332,4 \pm 14,39$ ng/L para $101,00 \pm 7,20$ ng/L, o que corresponde a uma redução de 69,61%, evidenciando uma diminuição da atividade osteoclástica. Assim, sugere-se que o denosumabe resulte em redução da atividade de reabsorção óssea, controlando a formação óssea e, consequentemente, a progressão da osteoporose (SÁNCHEZ A, et al., 2016).

Com base nos resultados observados no estudo citado acima, que demonstram a eficácia do denosumabe na redução da formação óssea e da atividade de reabsorção, vale ressaltar que nenhum paciente teve que interromper o tratamento com denosumabe devido a efeitos adversos. Isso sugere que, além dos evidentes benefícios terapêuticos, o tratamento com a droga foi bem tolerado pelos pacientes, não havendo necessidade de suspensão devido a reações adversas, reforçando sua segurança a longo prazo (SÁNCHEZ A, et al., 2016).

Um estudo comparando os resultados entre mulheres que usaram denosumabe por cinco anos e aquelas que o usaram por oito anos demonstrou que as participantes do grupo cruzado responderam a cinco anos de tratamento de forma semelhante às mulheres do grupo de longo prazo durante os primeiros cinco anos de uso de denosumabe. Ambas as coortes mostraram reduções imediatas nas concentrações séricas de CTx e P1NP (propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1), seguidas por uma atenuação característica no grau de redução do turnover ósseo no sexto mês (PAPAPOULOS S, et al., 2015).

Além disso, foi observado um aumento significativo na densidade mineral óssea (DMO) em pacientes tratados por oito anos, com aumentos de 18,4% na coluna lombar, 8,3% no quadril total, 7,8% no colo do fêmur e 3,5% no rádio distal. Em comparação, aqueles que usaram denosumabe por cinco anos apresentaram aumentos menores: 13,1% na coluna lombar, 6,2% no quadril total, 5,7% no colo do fêmur e 1,5% no rádio distal (PAPAPOULOS S, et al., 2015).

Em outro estudo comparativo realizado na República Tcheca e na Eslováquia, foi possível analisar a influência do denosumabe no escore T da densidade mineral óssea (DMO) em dois ambientes de saúde

diferentes. Observou-se que após 2 anos de tratamento, houve melhora da osteoporose em pacientes de ambos os países, com aumento do escore T da DMO acima de 0. Especificamente, na coluna lombar, 91,7% dos pacientes na República Tcheca e 92,9% na Eslováquia apresentaram melhoras; no quadril total, 77,2% e 79,9%, respectivamente; e no colo do fêmur, 69,7% na República Tcheca e 67,1% na Eslováquia. Além disso, foram analisadas reações adversas a medicamentos desencadeadas pelo uso de denosumabe, que foram pouco frequentes e de baixa gravidade, incluindo dor musculoesquelética (0,7% dos pacientes), cefaleia (0,3%), alopecia (0,7%), entre outras. Esses resultados corroboram os achados do estudo apresentado acima, reforçando a hipótese de que as reações adversas com o uso de denosumabe são incomuns (RŮŽIČKOVÁ O, et al., 2018).

Em relação à duração do uso de denosumabe, a exposição de curto prazo (2 a 3 anos) resultou em um aumento da relação mineral-matriz em comparação com o placebo no osso trabecular e cortical. Isso é digno de nota porque as fraturas osteoporóticas resultam de uma perda de DMO em ambos os compartimentos (SÁNCHEZ A, et al., 2016). Além disso, o estudo revelou que, com a exposição prolongada (3 a 5 anos), a relação mineral/matriz foi significativamente maior em comparação com o tratamento de curto prazo, sugerindo que o pico de maturidade mineral e mineralização ocorre aproximadamente cinco anos após o início da medicação, ou seja, com tratamento mais longo.

No contexto do diabetes, foi observada maior incidência cumulativa de fraturas não vertebrais em pacientes diabéticos em uso de denosumabe (11,7%) em comparação com aqueles em uso de placebo (5,9%). No entanto, o estudo teve limitações ao tentar relacionar diretamente o uso da medicação com a taxa de fraturas. Isso se deve ao fato de que, embora os pacientes diabéticos tenham apresentado um maior número de fraturas, é possível que muitas delas tenham sido amplamente atribuíveis ao próprio diabetes, uma vez que é uma condição que aumenta inerentemente o risco de quedas e, conseqüentemente, fraturas, o que pode interferir na análise dos efeitos isolados do denosumabe nas fraturas nesse grupo de pacientes (FERRARI S, et al., 2020).

Em relação às possíveis alterações metabólicas decorrentes do uso de denosumabe, um estudo prospectivo realizado na Itália analisou seus efeitos sobre vários parâmetros metabólicos. Em relação aos níveis de insulina, foi observada uma redução significativa durante as primeiras quatro semanas de tratamento. No entanto, nas semanas 12 e 24, os valores voltaram à linha de base e depois se estabilizaram. Por outro lado, os níveis de glicose no sangue permaneceram próximos à linha de base, mesmo diante da redução inicial da insulina (LASCO A, et al., 2016).

Na avaliação do perfil lipídico, observou-se aumento progressivo dos níveis de triglicerídeos ao longo do tratamento, principalmente entre o terceiro e o sexto mês. Embora esse aumento tenha sido modesto, os resultados sugerem que o monitoramento de triglicerídeos pode ser relevante durante o uso de denosumabe. Em relação às lipoproteínas, os níveis de colesterol HDL apresentaram um ligeiro aumento ao longo do estudo, atingindo um pico modesto na semana 12 e permanecendo estáveis até a semana 24. Em contraste, os níveis de colesterol LDL foram ligeiramente reduzidos após quatro e 12 semanas, estabilizando-se ao final de 24 semanas (LASCO A, et al., 2016).

Além disso, sabe-se que o denosumabe, mesmo em dose única, é utilizado no tratamento da hipercalcemia associada a tumores malignos ou ao hiperparatireoidismo primário, sendo atualmente a primeira linha para esses casos em comparação aos bifosfonatos intravenosos (MORGAN KP, et al., 2021). No entanto, ao analisar este estudo, observou-se que, entre mulheres pós-menopausa com osteoporose que apresentaram hipocalcemia durante o tratamento com essa medicação, 11% desenvolveram um quadro sintomático e 9% necessitaram de hospitalização para suplementação venosa de cálcio, demonstrando um efeito adverso incomum.

Esse risco esteve associado a fatores como o uso de diuréticos de alça, doença renal crônica em estágio 3b ou mais avançado, além da própria redução fisiológica do cálcio sérico, acompanhada de elevação da creatinina e do paratormônio em comparação ao grupo que não apresentou esse desfecho (KIM KJ, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas discussões desta revisão sistemática, conclui-se que o denosumabe é uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, contribuindo para a preservação da densidade mineral óssea e redução do risco de fraturas, sendo especialmente viável para pacientes que não toleram bifosfonatos ou necessitam de terapias complementares. Além da eficácia na regulação do metabolismo ósseo, o medicamento apresentou perfil de segurança favorável, com baixa incidência de eventos adversos graves. No entanto, permanecem questões como o aumento de fraturas não vertebrais em pacientes diabéticos e alterações metabólicas, incluindo variações no perfil lipídico, sensibilidade à insulina e episódios de hipocalcemia, principalmente em indivíduos com comorbidades, o que reforça a necessidade de monitoramento contínuo. Assim, recomenda-se que pesquisas futuras explorem mais profundamente as consequências metabólicas de longo prazo do denosumabe, incluindo os efeitos de sua descontinuação.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220919_pcdt_osteoporose.pdf
2. CRANDALL CJ, et al. Serial bone density measurement and incident fracture risk discrimination in postmenopausal women. *JAMA Intern Med*, 2020; 180(9): 1232–1240.
3. EASTELL R, et al. Advances in the treatment of osteoporosis. *Lancet*, 2019; 393(10169): 364–76.
4. FERRARI S, et al. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. *Bone*, 2020; 134: 115268.
5. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Approves new injectable treatment for osteoporosis for postmenopausal women. FDA; 2010. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm214150.htm>
6. HAJISADEGHI H, et al. Effect of regular resistance exercise, vitamin D, and calcium supplements on the bone mineral content and density in postmenopausal model of rats. *Int J Reprod Biomed*, 2021; 19(1): 63–74.
7. HEALTH CANADA. Summary Basis of the Decision-PROLIA. 2011. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drugmed/sbd_smd_2011_prolia_121139-eng.pdf
8. INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures>
9. KIM KJ, et al. A simple-to-use score for identifying individuals at high risk of denosumab-associated hypocalcemia in postmenopausal osteoporosis: a real-world cohort study. *Calcif Tissue Int*, 2020; 107(6): 567–575.
10. KOH JM, et al. Assessment of denosumab in Korean postmenopausal women with osteoporosis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. *Yonsei Med J*, 2016; 57(4): 905–914.
11. LAI EC, et al. Effectiveness of denosumab for fracture prevention in real-world postmenopausal women with osteoporosis: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*, 2022; 33(5): 1155–1164.
12. LASCO A, et al. Inhibition of RANKL denosumab and insulin resistance in postmenopausal women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2016; 98(2): 123–8.
13. MORGAN KP, et al. Denosumab for first-line treatment of hypercalcemia associated with malignancy: retrospective analysis. *J Hematol Oncol Pharm*, 2021; 11(3): 121–126.
14. NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. Menopause practice: a clinical guide. 6th ed. 2022.
15. PAGE MJ, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saude*, 2022; 31(2).

16. PAPAPOULOS S, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*, 2012; 27(3): 694–701. doi:10.1002/jbmr.1479.
17. PAPAPOULOS S, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*, 2015; 26(12): 2773–83.
18. ROSEN CJ. The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020.
19. RŮŽIČKOVÁ O, et al. Real-world management of postmenopausal osteoporosis women treated with denosumab: a prospective observational study in the Czech Republic and Slovakia. *Adv Ther*, 2018; 35(10): 1713–28.
20. SÁNCHEZ A, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers among postmenopausal women with osteoporosis. *J Osteoporos*, 2016; 2016: 8738959.
21. SÃO PAULO STATE DEPARTMENT OF HEALTH. PTC Denosumab. São Paulo: São Paulo State Department of Health; 2015. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc_denosumabe_final_comcapa.pdf
22. TSVETOV G, et al. Denosumab-induced hypocalcemia in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2020; 31(4): 655–665.
23. WU CH, et al. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis. *Bone Rep*, 2020.