



DENOSUMAB: PROTOCOLO TERAPÊUTICO E GESTÃO DE COMPLICAÇÕES

Maria João Cadório¹, João Oliveira¹, Fernando Albuquerque¹, Marcelo Neto¹, Adriana Carones¹, Beatriz Mendes¹, Ana Isabel Maduro¹, André Saraiva¹, Cátia Duarte¹



¹ Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO

O **denosumab** é um fármaco anti-reabsortivo que, embora não seja primeira linha no tratamento da Osteoporose (OP), é amplamente usado em virtude da sua eficácia, tolerância e segurança, nomeadamente na doença renal crónica (DRC) com *clearance* de creatinina inferior a 35 mL/min. Contudo, não é isento de complicações, das quais destacamos a hipocalcemia sintomática.

A correta avaliação do doente previamente ao tratamento, vigilância periódica e reforço da adesão ao plano terapêutico permite evitar a maioria destas situações, não deixando de ser importante saber como geri-las.

1. Mecanismo de Ação:

- O **denosumab** é um anticorpo monoclonal humano contra o RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand).
- Inibe a formação de osteoclastos → Diminui a reabsorção óssea → Aumenta a DMO → Reduz o risco de fratura.
- Nadir de ação: 1-2 semanas após administração.

2. Eficácia:

- Estudos de fase III de mulheres pós-menopausa sob denosumab durante 3 anos, revelaram redução da incidência de fraturas vertebrais, da anca e major reduziram em 68%, 40% e 20%, respetivamente.

3. Indicações:

- **Não é considerado a primeira linha no tratamento da OP.**
- A decisão terapêutica deve ser individualizada, tendo em conta o risco individual de fratura, comorbilidades e preferência do doente.
 - Intolerância ou ausência de resposta aos bifosfonatos (BF) *po* ou IV;
 - Doença renal crónica (DRC) com clearance de creatinina < 35 mL/min;
 - Certos doentes com alto risco fraturário.

4. Posologia:

- Denosumab 60mg sc 6/6 meses.
- Locais de administração: braço, coxa, abdómen.
- Não são necessários ajustes de dose à função renal.
- Armazenar no frigorífico e arrefecer a temperatura ambiente nos 15-30 minutos prévios à administração.
- **Obrigatório suplementação contínua com cálcio e vitamina D.**
- **Não está recomendado o seu uso em combinação com outro fármaco para o tratamento da OP.**

5. Duração de tratamento:

- Desconhece-se a duração ideal de tratamento com denosumab. Porém, uma vez iniciado, não deve ser interrompido.
- Se necessário suspender, deve ser feita transição para outro fármaco anti-osteoporótico.

PREVIAMENTE AO TRATAMENTO

6. Informações ao doente:

- O doente deve ser informado das potenciais complicações decorrentes da toma de denosumab, com ênfase na **hipocalcemia**, cuja prevenção depende em larga medida da correta adesão à terapêutica. Com efeito, deve ser alertado para a necessidade de cumprir:
 - O **periodicidade** estipulada de **6/6 meses** para a sua administração.
 - A **suplementação adequada com cálcio e vitamina D**, conforme indicado pelo médico.

7. Avaliação inicial:

- Bioquímica, incluindo **FA, função renal**, ionograma (**cálcio, fósforo**) e **25-OH-vitamina D**;
- Hemograma com leucograma
- Homem: testosterona e excreção urinária de cálcio
- Outro estudo considerado necessário na suspeita de OP secundária

Se **hipocalcemia** ou **défice/insuficiência de vitamina D**
→ suplementar até normalização dos níveis séricos antes de iniciar denosumab.



DURANTE O TRATAMENTO

8. Monitorização

- **Cálcio sérico:**
 - Ausência de fatores de risco para hipocalcemia: doseamento de cálcio sérico antes de cada dose.
 - Fatores de risco para hipocalcémia (ClCr < 30 mL/min, síndromes de mal-absorção...): dosear também nas 2 semanas após dose inicial.
 - Em caso de incapacidade de suplementação de cálcio, deve ser feito doseamento mais precocemente.
- **Densidade mineral óssea:** avaliação da resposta terapêutica; ausência de periodicidade estabelecida, porém aconselhada reavaliação da DMO pelo menos 2 anos após o início do tratamento.
- **Infeções e reações cutâneas:** alertar sinais de alarme que motivem observação médica.

8.1 Casos especiais:

- **DRC:** igual eficácia na prevenção de fraturas sem aumento de risco de complicações, porém escassa evidencia no hiperparatiroidismo secundário a DRC e na DRC terminal, devendo ser cautelosamente usada nesses casos. Exige monitorização apertada da calcémia.

ALGUMAS COMPLICAÇÕES E SUA GESTÃO

Complicações	Incidência	Sintomas	F. de Risco	Prevenção	Tratamento
 HIPOCALCÉMIA	2-20%	Parestesias periorais, mãos e pés, câibras, cólicas, náuseas, obstipação, ansiedade, depressão, fadiga, QT prolongado...	DRC Neoplasia S. Mal-Absorção Hiperparatiroidismo ...	- Rotina: Doseamento sérico antes de cada dose - Doentes com f. risco: 2 semanas após dose inicial. - Suplementação de cálcio: 1000-1200 mg/dia - Suplementação de vitamina D: 800-2000UI/dia	- Cálcio <i>po</i> (HipoCa moderadamente sintomática ou crónica) - Cálcio IV (HipoCa severa ou aguda) - Correção de hipofosfatémia - Correção de hipovitaminose D
Fraturas atípicas do fémur após descontinuação	0,4-1,8%	Coxalgia	Suspensão do denosumab	Adesão terapêutica Dose única de BF	Descontinuação (pelo menos temporária)
Osteonecrose da mandíbula	<2% ao 1º ano, com aumento progressivo	Dor Infecção Necrose óssea	Cirurgia dentoalveolar	- Boa higiene oral	- Analgesia - Ccontrolo de infeção ou progressão da necrose (conervador vs. cirúrgico)

CONCLUSÃO

O denosumab constitui uma boa opção no tratamento da OP. Contudo, é fundamental conhecer as suas particularidades, nomeadamente posologia, avaliação prévia, monitorização durante o tratamento e complicações, de modo a preveni-las e, em último caso, saber como tratá-las.