

Saúde

Revista Brasileira de

ISSN 3085-8089

vol. 2, n. 1, 2026

... ARTIGO 14

Data de Aceite: 02/01/2025

AVANÇOS RECENTES DO USO DE INIBIDORES DE ESCLEROSINA NO TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE EM UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Diego Henrique Barbosa Dos Reis

Ramon Fraga de Souza Lima

Universidade de Vassouras - Rio de Janeiro



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Resumo: A osteoporose é uma condição caracterizada pela redução da densidade mineral óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em maior fragilidade e risco aumentado de fraturas, especialmente em mulheres pós-menopausa e indivíduos idosos. Ao paciente que possui esta doença, tradicionalmente o tratamento envolve medicamentos antirresortivos, além da mudança de hábitos de vida. Entretanto, novas abordagens terapêuticas têm sido estudadas de maneira com que nas medicações haja além do fator de inibição da reabsorção, também a promoção de formação óssea nesses pacientes, sobretudo naqueles em que há osteoporose grave. Nesse contexto, um anticorpo monoclonal inibidor da esclerosina, conhecido como Romosozumabe, destacou-se como uma alternativa inovadora no manejo terapêutico dessa patologia, principalmente pelo seu fator anabolizante associado ao antiressortivo. Este estudo consistiu em uma revisão integrativa, de caráter qualitativo, retrospectivo e transversal, cujo objetivo foi analisar os avanços recentes no uso dos inibidores de esclerosina no tratamento da osteoporose. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), considerando artigos publicados entre 2020 e 2025, em língua inglesa, realizados em humanos com idade superior a 65 anos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 29 estudos relevantes para análise. Os resultados demonstraram que o Romosozumabe apresenta um mecanismo de ação duplo que se baseia em estimular a atividade dos osteoblastos e, simultaneamente, reduzir a ação dos osteoclastos por meio da inibição da esclerosina, o que promove como se fosse uma janela anabólica ampliada. Comparado a outras terapias,

como Denosumabe e bisfosfonatos, o Romosozumabe mostrou ganhos significativamente maiores de densidade mineral óssea, especialmente na coluna lombar e no quadril, além de evidenciar melhores resultados em pacientes sem uso prévio de tratamentos antirresortivos. Outro assunto que pôde ser evidenciado foi em relação à segurança do medicamento, visto que surgiram questões da sua eficácia para pacientes com desfechos cardiovasculares, no entanto, os estudos avaliados não identificaram aumento significativo de eventos graves, embora foi visto que se recomenda cautela em pacientes com comorbidades cardiovasculares. Ademais, também foi observado que a adesão ao tratamento foi menor entre indivíduos do sexo masculino e em contextos de limitação financeira, considerando o alto custo do medicamento. Sendo assim, foi possível concluir que o Romosozumabe representa uma abordagem promissora e eficaz no tratamento da osteoporose, principalmente nos casos mais graves e em pacientes com alto risco de fratura, onde seu efeito significativo na massa óssea e na qualidade estrutural do osso foi o mais destacado, além do fator de inibir a degeneração do tecido causada pela doença.

Palavras-chave: Osteoporose; Romosozumabe; Esclerosina; Densidade mineral óssea; Terapia anabólica.

Introdução

O metabolismo ósseo é um processo dinâmico, complexo e contínuo que envolve o equilíbrio preciso entre a formação e a reabsorção óssea, fundamentais para a manutenção da integridade estrutural e funcional do esqueleto. Essa tal formação, é mediada pelos osteoblastos, células

altamente especializadas e responsáveis por sintetizar a matriz óssea, promover a mineralização e garantir a renovação do tecido, faz com que o produto final seja um balanço harmonioso entre sua ação e inibição. Em contraponto, os osteoclastos desempenham um papel essencial na degradação e remodelação do tecido ósseo antigo, pois participam ativamente da liberação controlada de cálcio e fósforo na corrente sanguínea, e por fim contribuem de forma decisiva para a manutenção da homeostase entre os processos de criação e degradação óssea.

Além disso, diversos e complexos fatores são responsáveis por regular, controlar e mediar de forma integrada a ação dos osteoclastos e osteoblastos, sejam esses fatores hormonais, como paratormônio, calcitonina e vitamina D e também mecânicos, como o estímulo exercido pelo peso e movimento. Em suma, a contrabalança harmoniosa entre todos esses mecanismos fisiológicos e biomecânicos faz com que haja uma matriz óssea saudável e funcional, adequada à idade, ao sexo e às necessidades metabólicas do ser humano, assegurando a resistência e a renovação constante do tecido ósseo ao longo da vida.

No entanto, quando há um desequilíbrio entre estes fatores surgem patologias que podem levar à inadequação dessa estabilidade, sendo elas, a principal a ser abordada nesse artigo: a osteoporose. Neste quadro, o principal mecanismo fisiopatológico ocorre quando há predomínio da reabsorção sobre a formação óssea, levando à redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura do osso, o que aumenta o risco de fraturas. Dentre tais fatores, as principais causas incluem envelhecimento, deficiência estrogênica, especialmente em mulheres pós-menopausa, baixa ingestão de cálcio e vitamina

D, sedentarismo e uso prolongado de certos medicamentos, como corticosteroides.

A base do tratamento medicamentoso para a osteoporose se baseia na inibição dos mecanismo que afetam este contrabalanço já mencionado, agindo de forma específica e criteriosa como por exemplo com antirreabsortivos, anabólicos ósseos, moduladores seletivos do receptor de estrogênio, principalmente em mulheres pós menopausa, entre outros. Este artigo ressalta o uso do Romosozumabe (ROMO), um anticorpo monoclonal que atua no metabolismo ósseo e vem ganhando cada vez mais importância dentro do cenário de tratamento clínico e medicamentoso ofertado para a osteoporose.

Para se iniciar o estudo sobre o ROMO é preciso elucidar seu mecanismo de ação, que se dá pela inibição da esclerosina, uma proteína produzida pelos osteócitos e que normalmente bloqueia a atividade dos osteoblastos, e assim consequentemente interrompe a formação de matriz óssea. Com isso, a ação dos osteoclasto se torna desenfreada, havendo mais degradação e reabsorção óssea, e por fim havendo uma piora do quadro de osteoporose. O uso do ROMO ao inibir a esclerosina tem um duplo efeito: estimula a formação óssea por aumentar a atividade dos osteoblastos e também reduz a reabsorção óssea por interromper a ação da proteína esclerosina e consequentemente a ação dos osteoclastos.

O objetivo deste estudo é evidenciar, listar, detalhar e destacar que o uso do ROMO nos pacientes com osteoporose proporciona benefícios superiores e mais abrangentes em comparação com os outros medicamentos ofertados para o tratamento, como o Denosumabe (DMAb), Alendronato (Alen), entre outros. Do mesmo modo, busca-se salientar e reforçar que seu uso de-

monstra maior eficácia clínica e terapêutica, especialmente no aumento significativo da densidade mineral óssea dos pacientes acometidos, contribuindo para uma melhor resposta ao tratamento e redução do risco de fraturas.

METODOLOGIA

O presente estudo foi elaborado diante de uma abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal por meio de uma revisão integrativa que retrata, busca identificar, analisar e sintetizar o manejo dos tratamentos à base de Romosozumabe diante do desfecho da osteoporose. Esta revisão foi feita com base nos seguintes passos: o tema abordado foi identificado de maneira clara e objetiva, e em seguida foi realizada a definição do objetivo principal da análise, bem como foram destacados os parâmetros de elegibilidade, e também a escolha dos critérios de inclusão e exclusão. Em seguida foi realizada a pesquisa onde foram analisados e estudados os artigos encontrados nas bases de dados, tal como houve uma análise minuciosa dos resultados encontrados. Além disso, por fim, a pergunta norteadora sobre a proposta de estudo foi: “Quais os avanços recentes no uso de inibidores de esclerosina como terapia-alvo para osteoporose?”.

Para a análise dos dados, as bases utilizadas na pesquisa foram Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (PR-BVS) e a National Library of Medicine (PubMed). Foram utilizados os seguintes termos para busca dos artigos: “esclerosina”, “romosozumab and osteoporosis”, “new management of osteoporosis” e suas devidas traduções referenciadas no site Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Os artigos incluídos foram aqueles publicados no período de 2020

a 2025 com os termos supracitados, sendo estes como texto completo em inglês e tendo o estudo realizado em humanos na faixa etária de maiores de 65 anos. Com isso, os critérios de exclusão foram artigos que não haviam pertinência como o assunto retratado, bem como revisões de literatura, artigos pagos, e artigos que fugiam da faixa etária escolhida e do período de publicação de 2020 a 2025 ou que não seguissem a pergunta norteadora. No total foram encontrados 68 artigos no BVS após a busca, os quais foram selecionados 8, da mesma forma que foram achados 32 artigos no PubMed, onde foram escolhidos 21.

Resultados

A busca por artigos desta revisão integrativa evidenciou 1.254 trabalhos publicados. Sendo assim, 626 foi o número dos resultados do PubMed e 628 no BVS. Ao aplicar os critérios de inclusão, tais quais: artigos com texto completo, publicados no período de 2020 a 2025, artigos em inglês e com estudos em humanos e na faixa etária de maiores de 65 anos, o número resultante de artigos foi de 39 no PubMed, nos quais foram selecionados 21, e 68 no BVS, nos quais foram selecionados 8. Em suma, após este procedimento foram descartados trabalhos que fugissem da faixa etária escolhida, trabalhos do tipo revisão de literatura, artigos pagos ou que não estivessem em inglês e também aqueles que não foram realizados em humanos. Além disso, artigos que não fossem pertinentes ao tema, que é identificar novos manejos terapêuticos no tratamento da osteoporose com inibidores da esclerosina, também foram descartados. Por fim, finalizando a busca achou-se um total de 29 artigos selecionados para a leitura, conforme indicado na Figura 1.

Em primeira instância, destaca-se que a análise inicial dos 31 artigos incluídos evidenciou uma predominância de pesquisas na faixa etária pós-menopáusicas, havendo uma média de idades de 69 a 80 anos no geral, o que pode refletir um perfil típico de pacientes com osteoporose primária na população examinada. Elucida-se também que a maior parte dos estudos foram de caráter observacional retrospectivo ou de coorte, ainda que também estivessem presentes ensaios clínicos randomizados e análises em grandes estudos multicêntricos.

O principal avanço evidenciado do ROMO reside no seu mecanismo de ação duplo, pois este medicamento age sendo um anticorpo monoclonal anti-esclerostina, representando um novo manejo alvo no tratamento da osteoporose. Ao inibir a esclerostina, uma glicoproteína secretada pelos osteócitos que tem ação de suprimir a formação óssea, como já mencionado anteriormente, o ROMO aumenta a formação óssea em sua ação anabólica, e diminui a reabsorção, sendo assim então agindo de forma antirresortiva, criada por este efeito duplo uma “janela anabólica” mais ampla em comparação com outras terapias.

De forma geral, o uso do ROMO demonstrou como consequência ganhos significativos de densidade mineral óssea, particularmente se destacando na coluna lombar e no quadril, conforme Tomonori Kobayakawa (2021) enfatiza, uma vez que seu mecanismo de ação se dá pela formação óssea baseada em modelagem, que também reduz a formação óssea baseada em remodelação, favorecendo o crescimento da densidade óssea nos locais acometidos. Além disso, estes estudos salientaram que os resultados da utilização do ROMO superaram os obtidos com agentes puramente antirresortivos, como DMAB.

Como mencionado anteriormente, em comparação com DMAB, estudos recentes sugerem que há superioridade do ROMO pois com ele há ganhos de DMO na coluna lombar significativamente maiores em 12 meses do que o DMAB. Esse fato se comprova por um dos artigos que se retrata em um cenário de estudo em mulheres idosas com osteoporose e osteoartrite de joelho, onde é evidenciado que houve um aumento médio de densidade mineral óssea com o uso de ROMO de 13,7%, comparado ao DMAB, que foi de 8,5% nesses 12 meses, dito em Soube et. al (2024). Ademais, resultados semelhantes de superioridade na DMO da LS foram observados em pacientes do sexo masculino.

Em outra instância, foi notado que pacientes que nunca receberam tratamento apresentam respostas de DMO significativamente maiores ao ROMO em comparação com pacientes previamente tratados com antirresortivos, pois a duração da terapia antirresortiva prévia correlacionou-se inversamente com o aumento da DMO ao ROMO na coluna e no quadril, como mencionado no artigo de Judith Everts-Graber.

Enquanto análises de transição terapêutica (Yukishima et al., 2025; Everts-Graber et al., 2025) evidenciaram que o ROMO manteve eficácia mesmo após uso prévio de antirresortivos, embora com resposta reduzida em pacientes com exposição prolongada anterior, destacou-se a importância da administração inicial de ROMO seguida por DMAB/Alen, que confere maior resistência à fratura e maior probabilidade de alcançar níveis de DMO acima da faixa de osteoporose, em comparação com a monoterapia com antirresortivos (Felicia Cosman et al., 2024).

Além da melhora densitométrica, estudos como Cosman et al. (2024) e McClung et al. (2024) mostraram redução significativa na incidência de novas fraturas vertebrais e melhora da microarquitetura óssea, especialmente quando o ROMO foi seguido de Alendronato. Tal melhora pôde ser estimada pelo *Trabecular Bone Score* (TBSTT), onde evidenciou melhora mais do que a monoterapia com Alen por 36 meses, e aumentou a porcentagem de pacientes com TBSTT dentro da faixa de normalidade estabelecida.

Por outro lado, quando se fala sobre segurança e adesão dos pacientes quanto ao uso do inibidor de esclerosina, os artigos buscados identificaram que o sexo masculino é o mais prevalente na não adesão à medicação, além de que o fator financeiro também pode estar relacionado ao abandono do uso, além de sugerirem melhor persistência do uso do ROMO em regimes mensais supervisionados em comparação à teripartida semanal, conforme citado nos artigos de Tsai et. al (2025) e Tsuchie et al (2025).

Ademais, mesmo que alguma revisões houvessem relatado preocupação quanto ao potencial risco cardiovascular (Langdahl et al., 2021; Frysz et al., 2022), uma vez que a esclerosina é uma proteína que possui efeito bidirecional na aterosclerose, sendo protetora ao trato cardiovascular, e, ao inibir esta proteína, que é a ação do ROMO, haveria uma maior chance de desfechos relacionados à esta abordagem, dados agregados permanecem inconclusivos, não havendo evidência de eventos cardiovasculares graves nos pacientes submetidos.

Por fim, investigações mecánísticas (Eriksen et al., 2022; Chen et al., 2022) confirmaram que a inibição da esclerostina, principal alvo do ROMO, promove remo-

ção óssea favorável e aumento da formação baseada em modelagem, sustentando os efeitos observados em nível clínico e laboratorial do medicamento e destacando sua eficácia em comparação aos outros fármacos de base de tratamento para a patologia.

Discussão

Os achados obtidos nesta revisão integrativa permitem enfatizar que a tendência acerca do uso dos inibidores de esclerosina, em especial o Romosozumabe como estratégia terapêutica na osteoporose pode ser de fato um caminho inovador. O número de artigos inicialmente encontrados e o subsequente refinamento para 31 estudos elegíveis refletem tanto o interesse científico quanto o rigor necessário para delimitar evidências robustas sobre essa nova abordagem farmacológica em meio ao desfecho do manejo da osteoporose atualmente.

Em primeira instância, a predominância de estudos abordando mulheres pós menopausa com média de idade entre 69 a 80 anos é um achado condizente com a epidemiologia da osteoporose primária sob um conceito geral. Tal fato reforça a importância de intervir de forma na qual não seja apenas reduzir a perda óssea, mas sim também promover com que haja regeneração tecidual e ganho de massa óssea, fatos estes que tem sido fortemente apontados sob os estudos do uso de ROMO nestas pacientes.

O fato de muitos dos estudos incluídos serem observacionais ou de coorte, ainda que complementados por ensaios clínicos randomizados multicêntricos, contribui para uma visão ampla da efetividade e segurança do ROMO em contextos clínicos reais, visto que acompanhar um grupo de estudo sob a eficácia e prognóstico do uso de

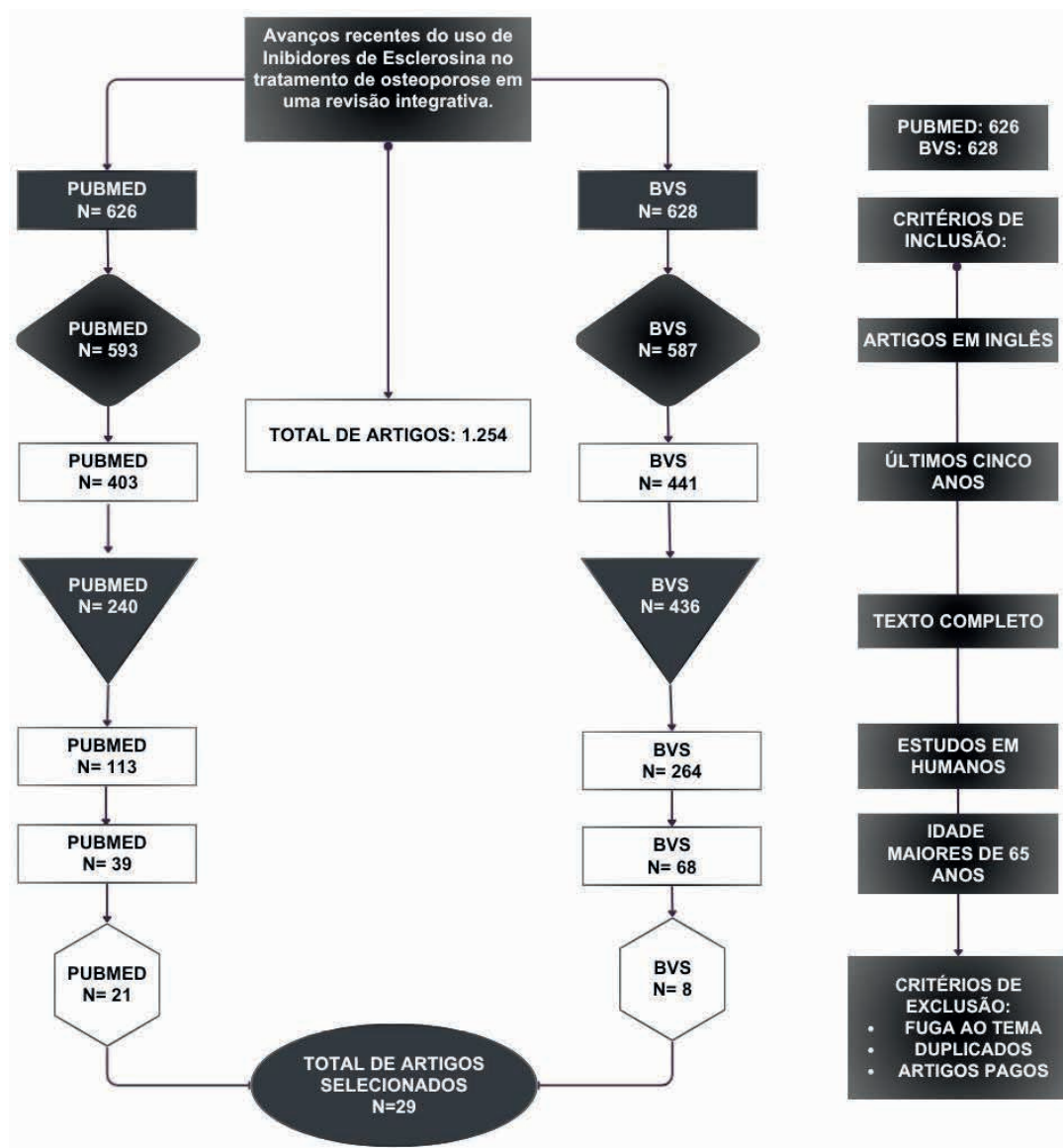


Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.

No.	Autor(es) Principal(is) e Ano	Título	Tipo de Estudo	Desfecho (Prognóstico/ Resultado Principal)
1	Everts-Graber J. et al. (2025)	Early transition from short-term romosozumab to antiresorptive therapies: analysis of 26 cases	Série de Casos Retrospectiva Multicêntrica	Ganhos de BMD em 12 meses (Romo de curta duração seguido por antirresortivo) foram similares aos do curso completo de 12 meses. Pacientes <i>naïve</i> apresentaram ganhos significativamente maiores.
2	A. Tominaga et al. (2021)	Early clinical effects, safety, and predictors of the effects of romosozumab treatment in osteoporosis patients: one-year study	Estudo Observacional	Eficaz para osteoporose da coluna, aumentando a BMD em 10.67% em 12 meses. O efeito foi melhor em pacientes <i>naïve</i> e com osteoporose grave.
3	T. Kobayakawa et al. (2021)	Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment	Estudo Observacional Retrospectivo de Registro	Romosozumab foi significativamente superior ao Denosumab na melhoria da BMD da coluna lombar em 12 meses (12.5% vs. 7.2%).
4	S. Soen et al. (2024)	Drug utilization pattern of romosozumab and other osteoporosis treatments in Japan, 2019–2021	Estudo Retrospectivo de Utilização de Dados	Romosozumab foi prescrito para pacientes com alto histórico de fraturas. A persistência de 12 meses com Romo foi baixa (37.6% a 47.3%).
5	Sobue Y. et al. (2025)	A randomized controlled trial comparing romosozumab and denosumab in elderly women with primary osteoporosis and knee osteoarthritis	Ensaio Controlado Randomizado	O Romosozumab aumentou significativamente mais a BMD da coluna lombar em 12 meses (13.7%) do que o Denosumab (8.5%; p = 0.0035).
6	Kumar S. et al. (2024)	Study protocol for the ROLEX- DUO randomised placebo- controlled trial: ROmosozumab Loaded with EXercise – DUal effects on bone and muscle...	Protocolo de Ensaio Controlado Randomizado	(Protocolo) O objetivo é determinar se o exercício de alta intensidade (HiRIT) pode potencializar os efeitos do Romosozumab na BMD (coluna lombar) e na função muscular.
7	Yukishima T. et al. (2025)	Impact of switching from bisphosphonates to denosumab, teriparatide, or romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis: a case– control study	Estudo Retrospectivo, Caso-Controle, Multicêntrico	A troca de bisfosfonatos (BPs) para Romosozumab resultou nos aumentos de BMD mais substanciais (LS: 11.4%) em 12 meses, sendo superior ao Denosumab e Teriparatida.
8	F. Cosman et al. (2024)	Romosozumab followed by denosumab versus denosumab only: a post hoc analysis of FRAME and FRAME extension	Análise <i>Post hoc</i> (FRAME)	A sequência Romo/DMAb produziu ganhos de BMD significativamente maiores (LS: 9.3% de diferença) e redução significativa em novas fraturas vertebrais (OR = 0.45) em 24 meses vs. DMAb/DMAb.

9	K. Inage et al. (2021)	Time-Course Changes in Bone Metabolism Markers and Density in Patients with Osteoporosis Treated with Romosozumab...	Estudo Observacional Retrospectivo Multicêntrico	Confirmou o efeito dual do Romosozumab (aumento de P1NP e redução de TRACP 5b). O aumento significativo da BMD foi observado apenas na coluna lombar em 5–7 meses.
10	T. Kobayakawa et al. (2024)	(Eficácia e segurança de Romosozumab vs. Denosumab em homens com osteoporose)	Estudo de Coorte Retrospectivo	Romosozumab resultou em ganhos de BMD da coluna lombar significativamente maiores. A taxa de eventos adversos (23.0% vs. 10.3%) foi maior no grupo Romosozumab.
11	H. Tsuchie et al. (2025)	Comparison of the Continuation Rates of Romosozumab and Teriparatide Administrations in a Rural Area	Estudo Retrospectivo de Coorte	A taxa de continuação de Romosozumab (88.9%) foi significativamente maior do que a de teriparatida semanal (70.2%), tornando-o adequado para áreas rurais devido à frequência de visitas.
12	T.-C. Tsai et al. (2025)	Risk factors and reasons for romosozumab nonadherence in a case-control study	Estudo Caso- Controle Retrospectivo	O sexo masculino (OR 9.03) e o pagamento próprio (OR 2.756) são fatores de risco para a não adesão. A não adesão ocorreu mais comumente após a primeira dose.
13	D. Wu et al. (2023)	Romosozumab in osteoporosis: yesterday, today and tomorrow	Jornal	Romosozumab oferece eficácia superior na BMD (LS 5.3%, TH 2.8% em 85 dias, Fase I) e controvérsia de segurança cardiovascular.
14	M. R. McClung et al. (2024)	Romosozumab-to- alendronate significantly improves trabecular bone score compared to alendronate alone: a post-hoc analysis of the ARCH trial	Análise <i>Post-hoc</i> (ARCH)	A sequência Romosozumab-para- Alendronato melhorou significativamente o escore de osso trabecular (TBSTT) (diferença média de 3.6% em 12 meses) mais do que Alendronato isolado.
15	K. Ebina et al. (2024)	An investigation of the differential therapeutic effects of romosozumab on postmenopausal osteoporosis patients with or without rheumatoid arthritis complications...	Estudo Caso- Controle Retrospectivo Multicêntrico	A eficácia de Romosozumab foi reduzida em pacientes com artrite reumatoide (AR), resultando em aumentos de BMD menores na LS (9.1% vs. 12.6%).
16	I. H. Ahmad et al. (2024)	Relation between serum sclerostin and CTRP3 levels and bone mineral density in diabetic postmenopausal women	Estudo Transversal	Níveis mais altos de esclerostina sérica são preditores de osteoporose em pacientes diabéticas pós-menopausa (OR 1.06).
17	A. Kuwabara et al. (2024)	Predictive Factors for Increased Bone Density Following Romosozumab Administration Based on Pre-Administration Blood Test Results	Estudo Observacional Retrospectivo Multicêntrico	O ganho de BMD foi significativamente maior em pacientes <i>naïve</i> (LS 13.2%). O eGFR foi um preditor negativo no fêmur total no grupo <i>naïve</i> .

18	J. P. Diaz Marti- nez et al. (2025)	Cost-effectiveness analy- sis of romosozumab for severe postmenopausal osteoporosis at very high risk of fracture in Mexico	Análise de Custo- Efetividade	A sequência Romosozumab-pa- ra- Denosumab foi dominante (maior LYs e menor custo) em comparação com Teriparatida- para- Denosumab no México.
19	L. Chen et al. (2022)	Serum Sclerostin and Its Association with Bone Turnover Marker in Me- tabolic Bone Diseases	Estudo Transver- sal, Comparativo (Caso-Controle)	Níveis séricos de esclerostina estavam elevados em doenças ósseas metabólicas (Doença de Paget, XLH e OI). Sclerostin foi positivamen- te correlacionada com -CTX.
20	A. L. Mikula et al. (2024)	Change in spinal bone mi- neral density as estimated by Hounsfield units following osteoporosis treatment...	Estudo de Coorte Retrospectivo (HU)	O Romosozumab por 10.5 meses aumentou significativamente a HU média em 26% (de 85 para 107). Pode ser o preferido para otimi- zação pré- cirúrgica da coluna.
21	H.-H. Lee et al. (2022)	Osteoclast and Sclerostin Expression in Osteocytes in the Femoral Head with Risedronate Therapy in Patients with Hip Fractures...	Estudo Comparati- vo Retrospectivo (Histológico)	Pacientes tratados com risedronato (BP) tiveram menor expressão de esclerostina em osteócitos e menor atividade osteoclástica (TRAP+) do que o grupo controle (não tratado).
22	E. Gielen et al. (2024)	Cost-effectiveness of romo- sozumab for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk of fracture in Belgium	Análise de Custo- Efetividade (Mo- delo de Markov)	A sequência Romosozumab-para- Alendronato foi custo-efetiva comparada à monoterapia com alendronato e dominante comparada à Teriparatida-para- Alendronato.
23	M. Frysz et al. (2022)	Circulating Sclerostin Levels Are Positively Related to Co- ronary Artery Disease Severity and Related Risk Factors	Estudo de Coorte em Duas Grandes Coortes (LURIC e ALSPAC)	Níveis mais altos de esclerostina sérica foram associados ao aumen- to da gravidade da DAC e maior risco de Diabetes Mellitus.
24	E. F. Eriksen et al. (2022)	Modeling-Based Bone Formation After 2 Months of Romosozumab Treat- ment: Results From the FRAME Clinical Trial	Subestudo Histomorfomé- tric o de Biópsia Óssea (FRAME)	Romosozumab induz rápida e robusta formação óssea por meio da formação óssea baseada em <i>modeling</i> (MBBF) nas superfí- cies cancelosas e endocorticais.
25	Hattori K. et. al (2024)	Association between P1NP value and increases in bone mi- neral density in patients with postmenopausal osteoporosis treated with romosozumab.	Estudo de Coorte (Análise de Re- gressão Logística Multivariada)	Alto valor de P1NP no Mês 3 é um forte fator preditivo para grandes aumentos de L-B- MD e TH-BMD em 12 meses (P1NP ≥ 121.1 ng/ml para alto aumento de L- BMD).
26	R. Ruiz-Lozano et al. (2023)	An in silico approach to elucidate the pathways leading to primary osteoporosis: age-related vs. postmenopausal	Artigo de Mode- lagem Numérica/ Simulação <i>In Silico</i>	O modelo simula a supressão da esclerostina como uma importante estratégia de tratamento. O efeito da deficiência de estrogênio aumen- ta a taxa de reabsorção óssea.
27	Langdahl BL et al. (2021)	Cardiovascular Safety and Sclerostin Inhibition	Mini-Revisão (Foco em Segurança)	O Romosozumab tem aumentos de BMD superiores, mas a principal preocupação é a segurança cardio- vascular: ARCH mostrou HR 1.87 para MACE vs. Alendronato.

28	Kaneuchi Y. et al. (2023)	Pregnancy and Lactation- Associated Osteoporosis Successfully Treated with Romosozumab: A Case Report	Relato de Caso	O tratamento com Romosozu- mab por 12 meses aumentou drasticamente a BMD da coluna lombar (23.6%) e do quadril (11.2%) sem subsequentes fratu- ras, após falha do Teriparatida.
29	M. S. LeBoff et al. (2022)	Guia Clínico para Prevenção e Tratamento da Osteoporose em Mulheres Pós- menopausa	Guia Clínico	O Romosozumab (ou outro anabó- lico) é indicado para pacientes com alto risco de fratura. BTMs (BALP e P1NP) são fortemente prediti- vos de redução de risco de fraturas vertebrais em terapias antirresortivas.

Tabela de Manejos de Tratamento Alvo em Inibidores de Esclerosina:

determinado medicamento torna as evidências ainda mais concisas. Essa diversidade metodológica favorece a generalização dos achados, embora também exija cautela na interpretação, considerando possíveis vieses inerentes aos desenhos não randomizados.

Quando se fala sobre o ROMO, é plausível destacar que o principal diferencial evidenciado nos artigos selecionados foi principalmente seu mecanismo de ação duplo que combina a parte anabólica com a antirresortiva. Quando o ROMO inibe a esclerosina, além de estimular a neoformação óssea também reduz a reabsorção desse tecido. Essa característica cria uma chamada “janela anabólica” mais ampla e efetiva, o que vai representar um avanço considerável comparado à terapias somente antirresortivas, como os bifosfonados e o denosumabe.

Ao se tratar do DMAB, pode-se afirmar que este é um anticorpo monoclonal humano que vai atuar inibindo a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Este medicamento age especificamente na via do RANK, RANKL e OPG, onde fisiologicamente o RANKL se liga ao RANK, presente na superfície dos osteoclastos e promove sua formação e reabsorção óssea. Na presença do

DMAB essa reabsorção é impedida no momento em que ele compete com o receptor RANKL, impedindo sua ligação ao RANK e impedindo a maturação dos osteoclastos e consequentemente inibindo a reabsorção.

Diante disso, em comparação com o ROMO, a ação do DMAB possui efeitos que tendem a ser menos eficazes, uma vez que por exemplo o Denosumabe só reduz a perda, enquanto o Romosozumabe constrói nova matriz óssea, conforme observado em Kobayakawa (2021), evidenciando que os ganhos de densidade mineral óssea associados ao ROMO são particularmente expressivos na coluna lombar e no quadril, o que é especialmente útil em osteoporose grave ou múltiplas fraturas prévias. Ainda que o uso do ROMO seja limitado a 12 meses e depois deve-se migrar para antirresortivo, durante seu tratamento os ganhos foram relativamente maiores do que o mesmo tempo de uso de DMAB, como aponta Soube et. al (2024).

Essa superioridade do ROMO frente ao DMAB foi reiterada em diversos estudos, como o de Soube et al. (2024), que evidenciou aumento médio de DMO de 13,7% com o uso de ROMO, em contraste com 8,5% com DMAB ao longo de 12 meses. Esses resultados evidenciam que o potencial do ROMO como agente de primeira linha

para pacientes com osteoporose grave é de fato promissor, especialmente naqueles que apresentam risco elevado de fraturas vertebrais e não vertebrais, como já citado anteriormente. Adicionalmente, destaca-se que a resposta terapêutica ao ROMO é mais evidente em indivíduos que não obtiveram tratamento prévio com antirresortivos, conforme relatado em Everts-Graber et al. (2025), pois a correlação inversa entre duração do uso prévio de antirresortivos e o ganho de DMO após o início do ROMO mostrou que a supressão prolongada do remodelamento ósseo pode comprometer a resposta anabólica subsequente dos pacientes.

Ainda no que se refere à segurança e adesão, foi observado que o sexo masculino apresentou menor adesão ao tratamento com ROMO e assim cogitou-se refletir que possivelmente o que pode gerar essa não adesão seria a diferença de percepção quanto à doença e ao tratamento, ou ainda barreiras socioeconômicas. Afinal, é evidente que nos estudos apresentados a grande maioria dos pacientes relatados foram do sexo feminino, não apenas pelo maior número de casos de osteoporose dentro de um cenário geral, mas pelo fato de que a população masculina tende a demorar ao procurar atendimento, bem como por muitas vezes não possui a ideia da patologia no seu cotidiano conforme a idade evolui. Além disso, o custo elevado do ROMO também foi apontado como um fator relevante para a descontinuação do uso, visto que quando se trata de uma medicação de alta potencialidade, o valor tende a ser mais caro também.

Quando se abordam os efeitos cardiovasculares, destaca-se a esclerosina, uma proteína previamente mencionada por seu papel protetor no sistema cardiovascular. Essa molécula atua sobre o endotélio vascu-

lar, inibindo a via da β -catenina, tal via que, além de desempenhar funções importantes no tecido ósseo, também participa da diferenciação osteogênica das células musculares lisas vasculares. Quando essa via é ativada nas artérias, pode ocorrer calcificação vascular, processo em que as células vasculares passam a apresentar um fenótipo semelhante ao de osteoblastos. A esclerostina inibe essa via, então teoricamente ela possuiria um efeito protetor, limitando a calcificação vascular. O questionamento se pontuou diante do fato de que se ao inibir essa via, como age o ROMO, haveria um risco maior de existir problemas cardiovasculares em consequência.

Contudo, embora algumas revisões, como Langdahl et al., 2021 e Frysz et al., 2022 tenham levantado preocupações teóricas quanto ao potencial aumento de risco aterosclerótico, em virtude dessa função protetora da esclerostina no endotélio vascular, os dados clínicos mais recentes permanecem inconclusivos. Nenhum dos estudos incluídos reportou aumento significativo de eventos cardiovasculares graves relacionados ao uso do ROMO, indicando que, até o momento, não há evidência suficiente para restringir sua utilização com base nesse risco potencial. Ainda assim, recomenda-se vigilância contínua em populações com comorbidades cardiovasculares importantes, até que haja dados de longo prazo mais consistentes.

Por outro lado, investigações mecânicas (Eriksen et al., 2022; Chen et al., 2022) reforçam a fundamentação fisiopatológica dos efeitos clínicos observados. A inibição da esclerostina induz aumento da formação óssea baseada em modelagem, que é diferente da remodelação tradicional, o que implica na deposição de novo osso sobre su-

perfícies previamente não ativas, resultando em maior resistência e qualidade tecidual. Esses achados fornecem sustentação biológica para os ganhos densitométricos e funcionais relatados em ensaios clínicos, validando o ROMO como uma terapia de base molecular bem estabelecida.

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidencia que o uso dos inibidores da esclerosina, em especial o Romosozumabe, representa um avanço promissor no manejo terapêutico da osteoporose, principalmente em pacientes com alto risco de fraturas e em estágios mais graves da doença. Diante disso, é possível concluir que o uso deste medicamento tem mostrado uma eficácia maior em relação aos outros tratamentos para a osteoporose, principalmente em sua forma mais grave, destacando seu potencial de além de inibir a reabsorção, também promover o aumento de densidade óssea. Com a base de dados dos artigos apresentados, evidencia-se que o uso do ROMO é de fato promissor no tratamento, ainda que sua utilização seja menos presente por conta de fatores econômicos e sociais, por exemplo.

Os dados apontam ganhos superiores de densidade mineral óssea, principalmente em regiões de alto risco, como coluna lombar e quadril, o que sugere um potencial benefício na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais. Além disso, a melhor resposta observada em pacientes sem tratamento antirreabsortivo prévio reforça a importância de uma adequada estratificação terapêutica e da individualização do tratamento desde os estágios iniciais da doença.

Em suma, a comparação com DMAB e o Alen mostrou que embora ambos pos-

suam de fato uma melhora no prognóstico dos pacientes com osteoporose, diminuindo o quadro de reabsorção óssea, ao uso dos medicamentos convencionais sobretudo no ganho de massa óssea, sendo na coluna lombar e quadril os principais locais avaliados durante o período de tratamento de 12 meses. Tais achados podem sustentar a indicação do ROMO como agente terapêutico de primeira linha nos quadros de osteoporose grave, por possuir respostas mais expressivas em pacientes acometidos e que não fizeram uso prévio de anti-resortivos.

Ao se tratar da questão de segurança do ROMO, a análise dos dados obtidos concluiu que não foi visto aumento significativo de eventos cardiovasculares associados ao uso da medicação, fato que foi mencionado quanto à preocupação em seu uso, embora a literatura recomenda que pacientes, principalmente naqueles portadores de fatores de risco prévios e comorbidades relevantes, sejam acompanhados cautelosamente durante o tratamento. Por conseguinte, a adesão ao tratamento observada mostrou-se como desafio predominantemente entre indivíduos do sexo masculino, possivelmente por fatores culturais e também socioeconômicos, além do custo da medicação ser elevado, o que torna o acesso mais restrito.

Considerando os resultados obtidos, é verídico concluir que a fundamentação farmacológica e fisiopatológica do uso do ROMO, que ao atuar na via da esclerosina vai estimular a formação óssea, possui respaldo científico e clínico ao analisar os pacientes apresentados neste artigo. Com isso, evidencia-se que esta medicação apresentou uma proposta consolidada como terapêutica de base molecular sólida e de impacto positivo e comprovado sobre o ganho de densidade e resistência óssea. Logo, em suma,

conclui-se o Romosozumabe vem ganhando notoriedade no cenário clínico e laboratorial do tratamento da osteoporose, representando um marco na evolução das terapias frente à essa patologia, ainda que seu uso tenha questões sociais e econômicas. Diante disso, salienta-se que estudos a longo prazo ainda possam ser necessários para uma melhor avaliação do perfil medicamentoso diante do cenário de segurança cardiovascular e sua durabilidade terapêutica.

Referências

- WANG, D. et al. Romosozumab in osteoporosis: yesterday, today and tomorrow. *Journal of Translational Medicine*, v. 21, n. 1, 27 set. 2023.
- AHMAD, I. H. et al. Relation between serum sclerostin and CTRP3 levels and bone mineral density in diabetic postmenopausal women. *BMC Women's Health*, v. 24, n. 1, 5 set. 2024.
- CHEN, L. et al. Serum Sclerostin and Its Association with Bone Turnover Marker in Metabolic Bone Diseases. *Disease markers*, v. 2022, p. 7902046, out. 2022.
- LEE, H.-H. et al. Osteoclast and Sclerostin Expression in Osteocytes in the Femoral Head with Risedronate Therapy in Patients with Hip Fractures: A Retrospective Comparative Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 58, n. 11, p. 1566, 2022.
- FRYSZ, M. et al. Circulating Sclerostin Levels Are Positively Related to Coronary Artery Disease Severity and Related Risk Factors. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 37, n. 2, p. 273–284, 5 nov. 2021.
- ERIK FINK ERIKSEN et al. Modeling-Based Bone Formation After 2 Months of Romosozumab Treatment: Results From the FRAME Clinical Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 37, n. 1, p. 36–40, 11 out. 2021.
- ROCÍO RUIZ-LOZANO et al. An in silico approach to elucidate the pathways leading to primary osteoporosis: age-related vs. postmenopausal. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 3 maio 2024.
- LEBOFF, M. S. et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, v. 33, n. 10, p. 2049–2102, 2022.
- KOBAYAKAWA, T. et al. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 11801, 3 jun. 2021.
- SOEN, S. et al. Drug utilization pattern of romosozumab and other osteoporosis treatments in Japan, 2019–2021. *Journal of bone and mineral metabolism*, v. 42, n. 6, p. 653–667, nov. 2024.
- KANEUCHI, Y. et al. Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis Successfully Treated with Romosozumab: A Case Report. *Medicina*, v. 59, n. 1, p. 19, 22 dez. 2022.
- SOBUE, Y. et al. A randomized controlled trial comparing romosozumab and denosumab in elderly women with primary osteoporosis and knee osteoarthritis. *Scientific reports*, v. 15, n. 1, p. 22441, jan. 2025.
- KUMAR, S. et al. Study protocol for the ROLEX-DUO randomised placebo-controlled trial: ROmosozumab Loaded with EXercise – DUal effects on bone and muscle in postmenopausal Osteoporosis and Osteopenia. *BMJ Open*, v. 14, n. 8, p. e086708–e086708, 1 ago. 2024.
- YUKISHIMA, T. et al. Impact of switching from bisphosphonates to denosumab, teriparatide, or romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis: a case-control study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, p. 10.1007/s00198-02507386-4, Winter 2025.

COSMAN, F. et al. Romosozumab followed by denosumab versus denosumab only: a post hoc analysis of FRAME and FRAME extension. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 39, n. 9, p. 1268–1277, 23 jul. 2024.

INAGE, K. et al. Time-Course Changes in Bone Metabolism Markers and Density in Patients with Osteoporosis Treated with Romosozumab: A Multicenter Retrospective Study. *Yonsei medical journal*, v. 62, n. 9, p. 829–835, set. 2021.

KOBAYAKAWA, T. et al. Comparison of Denosumab with Romosozumab in the treatment of male osteoporosis: a retrospective cohort study. *Scientific reports*, v. 14, n. 1, p. 22785, jan. 2024.

TSUCHIE, H. et al. Comparison of the Continuation Rates of Romosozumab and Teriparatide Administrations in a Rural Area. *The Tohoku journal of experimental medicine*, v. 266, n. 2, p. 99–106, jun. 2025.

MCCLUNG, M. R. et al. Romosozumab improves microarchitecture as assessed by tissue thickness-adjusted trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 40, n. 2, p. 193–200, fev. 2025.

KOSUKE EBINA et al. An investigation of the differential therapeutic effects of romosozumab on postmenopausal osteoporosis patients with or without rheumatoid arthritis complications: a case-control study. *Osteoporosis International*, 31 jan. 2024.

EVERTS-GRABER, J. et al. Early transition from short-term romosozumab to antiresorptive therapies: analysis of 26 cases. *Archives of Osteoporosis*, v. 20, n. 1, 31 jul. 2025.

TSAI, T.-C. et al. Risk factors and reasons for romosozumab nonadherence in a case-control study. *Sci Rep*, p. 22548–22548, 2025.

KUWABARA, A. et al. Predictive Factors for Increased Bone Density Following Romosozumab Administration Based on Pre-Administration Blood Test Results. *Yonsei Med J*, p. 226–232, 2025.

PABLO, J. et al. Cost-effectiveness analysis of romosozumab for severe postmenopausal osteoporosis at very high risk of fracture in Mexico. *PLoS One*, p. e0299673–e0299673, 2025.

MIKULA, A. L. et al. Change in spinal bone mineral density as estimated by Hounsfield units following osteoporosis treatment with romosozumab, teriparatide, denosumab, and alendronate: an analysis of 318 patients. *Journal of Neurosurgery Spine*, p. 1–7, 1 jul. 2024.

GIELEN, E. et al. Cost-effectiveness of romosozumab for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk of fracture in Belgium. *Osteoporosis international*, 2 abr. 2024.

HATTORI, K.; KANAYAMA, Y. Association between PINP value and increases in bone mineral density in patients with postmenopausal osteoporosis treated with romosozumab. *Mod Rheumatol*, p. 1047–1055, 2024.

LANGDAHL, BENTE LOMHOLT; HOFBAUER, L. C.; FORFAR, J. C. Cardiovascular Safety and Sclerostin Inhibition. *J Clin Endocrinol Metab*, p. 1845–1853, 2021.

TOMINAGA, A. et al. Early clinical effects, safety, and predictors of the effects of romosozumab treatment in osteoporosis patients: one-year study. *Osteoporosis International*, 26 mar. 2021.