



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MANUEL DE ALMEIDA MARQUES**

***INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES DOS BIFOSFONATOS  
EM ORTOPEDIA.***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ORTOPEDIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOÃO MONTEIRO JUDAS  
DR. RUI MANUEL FREITAS DIAS**

**MARÇO 2014**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra



Dissertação de Mestrado em Medicina

# **Indicações e Complicações dos Bifosfonatos em Ortopedia.**

Artigo de Revisão

Manuel de Almeida Marques

Orientador: Professor Doutor Fernando João Monteiro Judas

Coorientador: Dr. Rui Manuel Freitas Dias

Março 2014

## INDÍCE

Abstract .....	3
1. Introdução.....	5
2. Metodologia .....	7
3. Desenvolvimento.....	8
3.1. Contexto Histórico .....	8
3.2. Propriedades Farmacológicas e Mecanismo de Ação dos Bifosfonatos .....	9
3.3. Redução do Risco de Fratura Osteoporótica .....	12
3.3.1. Fisiopatologia da Osteoporose .....	13
3.3.2. Eficácia dos Bifosfonatos.....	14
3.4. Impacto dos Bifosfonatos.....	16
3.4.1. na Reparação de Fracturas.....	16
3.4.2. pós-Artroplastia Total .....	17
3.5. Complicações dos Bifosfonatos .....	19
3.5.1. O Tratamento de Longa Duração com Bifosfonatos.....	19
3.5.2. Osteonecrose dos Maxilares.....	22
3.5.3. Fraturas Atípicas do Fémur .....	24
3.5.4. Outras Complicações.....	28
4. Considerações Gerais e Conclusões .....	32
Bibliografia.....	34

## Resumo

Contexto: Ao longo dos últimos anos, a osteoporose tem vindo a revelar-se um problema de saúde pública de crescente importância, contribuindo para o aumento da prevalência de fraturas na população idosa.

O objectivo deste trabalho foi proceder a uma revisão dos estudos publicados sobre a eficácia dos bifosfonatos na redução do risco de fratura osteoporótica, o seu impacto nas situações particulares de reparação de fracturas e pós-artroplastia total e, ainda as complicações do uso dos bifosfonatos com destaque para a osteonecrose dos maxilares e para as fracturas atípicas do fémur.

Para isso, realizou-se uma extensa pesquisa bibliográfica em bases de dados da literatura ortopédica abrangendo o período de 2000 a 2013. A bibliografia selecionada encontrava-se escrita em língua portuguesa, inglesa e espanhola. As pesquisas foram realizadas recorrendo às base de dados *Pubmed*, *Science Direct* ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)) e no *Repositório Institucional dos HUC* ([rihuc.huc.min-saude.pt](http://rihuc.huc.min-saude.pt)) com o objectivo de encontrar estudos sobre as indicações e complicações dos bifosfonatos em ortopedia, tendo sido selecionadas 27 fontes bibliográficas

A metodologia utilizada permitiu concluir que os bifosfonatos são considerados o tratamento de primeira linha em doentes com osteoporose, com eficácia comprovada na redução do risco de fratura osteoporótica.

Os bifosfonatos parecem não interferir na reparação cirúrgica de fraturas. Estes fármacos também podem exercer um papel importante na redução de complicações na sequência de Artroplastia Total da Anca (ATA) e Artroplastia Total do Joelho (ATJ) e na manutenção de um boa fixação da prótese.

As principais complicações dos bifosfonatos são a osteonecrose dos maxilares e as fraturas atípicas do fêmur, mas a sua baixa incidência confere ao tratamento com bifosfonatos, pelo menos durante 5 anos, uma boa relação benefício-risco.

Palavras-Chave: bifosfonatos, indicações, impacto, osteoporose, fraturas, complicações, efeitos adversos, osteonecrose.

## Abstract

Context: Over the past few years, osteoporosis has proved to be an increasingly important public health problema, contributing to the increased prevalence of fractures in the elderly population.

The objective of this work was to carry out a review of published studies about the effectiveness of bisphosphonates in reducing the risk of osteoporotic fractures, its impact on the particular situations of repair of fractures and after total arthroplasty, and also the complications of bisphosphonate use with emphasis on osteonecrosis of the jaw and atypical femur fractures

For that, it was performed an extensive bibliographic research in some databases of medical literature covering the period from 2000 to 2013. The selected bibliography was written in portuguese, english and spanish. The researches were conducted in the *Pubmed* database and also in *Science Direct* ([www. Sciencedirect.com](http://www.Sciencedirect.com)), and in the *Institutional Repository of the HUC* ([rihuc.huc.min-saude.pt](http://rihuc.huc.min-saude.pt)) in order to find studies about the indications and complications of bisphosphonates in orthopaedics, having been selected 27 bibliographic sources.

The methodology used allowed to conclude that bisphosphonates are considered the first-line treatment for patients with osteoporosis, with proven effectiveness in reducing the risk of osteoporotic fractures

Bisphosphonates do not seem to interfere with the surgical repair of fractures. This drugs may also have an importante role in the reduction of complications in the sequence of Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty and in the maintenance of a good fixation of the prosthesis.

The main complications of bisphosphonates are osteonecrosis of the jaw and atypical femur fractures, but their low incidence grants the treatment with bisphosphonates, for at least 5 years, a good benefit-risk ratio.

Key-Words: bisphosphonates, indicativos, impact, osteoporosis, fractures, complications, adverse effects, osteonecrosis.

## 1. Introdução

Os bifosfonatos são uma classe farmacológica amplamente utilizada no tratamento de diferentes situações clínicas, tais como distúrbios esqueléticos hereditários na infância, hipercalcemia, carcinoma metastático, mieloma múltiplo, doença de Paget óssea e osteoporose.<sup>1</sup>

A sua principal ação consiste na inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclastos, tanto por mecanismos físico-químicos como também pelos seus efeitos a nível celular, com o conseqüente aumento da densidade mineral óssea, pelo que são aplicados em doenças caracterizadas por uma elevada reabsorção óssea.<sup>1-4</sup>

Os bifosfonatos podem ser classificados em duas categorias: bifosfonatos simples (bifosfonatos de 1ª geração) e aminobifosfonatos (bifosfonatos de 2ª geração), sendo os últimos entre 10 e 10.000 vezes mais potentes. Uma vez no interior das células, perturbam o metabolismo e induzem a apoptose.<sup>1</sup>

Os bifosfonatos têm um vasto espectro de aplicações clínicas e cada bifosfonato tem a sua própria posologia, constituindo todos eles indicação para o tratamento da osteoporose devido às suas propriedades antireabsorptivas.

Os bifosfonatos são geralmente bem tolerados, com uma baixa incidência de efeitos adversos. As complicações associadas à terapêutica com bifosfonatos incluem, entre outras, a osteonecrose dos maxilares (maxila e/ou mandíbula) e fraturas atípicas do fémur, sendo importante uma avaliação do benefício-risco desta classe farmacológica, assim como do seu perfil de segurança no tratamento de longa duração, pela um melhor esclarecimento desta preocupação emergente.<sup>5</sup>

Em Portugal estão aprovados 6 bifosfonatos, constando todos eles na Base de Dados de Medicamentos do Infarmed: Ácido Alendrónico (Alendronato), Ácido Clodrónico



(Clodronato), Ácido Ibandrónico (Ibandronato), Ácido Zoledrónico (Zoledronato), Pamidronato de Sódio e Risedronato de Sódio.

Ao longo dos últimos anos, a osteoporose tem vindo a revelar-se um problema de Saúde Pública de crescente importância, contribuindo para o aumento da prevalência de fracturas na população idosa. Aos recursos financeiros diretos e indiretos consumidos no tratamento de fracturas, acrescem os custos sociais resultantes das elevadas mortalidade e morbilidade que lhe estão associadas. Os bifosfonatos são atualmente os fármacos de primeira linha para a prevenção da osteoporose e redução do risco de fracturas em mulheres pós-menopáusia, homens com risco fraturário elevado e pacientes que necessitam de tratamento prolongado com corticosteróides.

Esta problemática justifica a realização deste trabalho de revisão bibliográfica, com objectivo de analisar e sumariar a informação publicada sobre a eficácia dos bifosfonatos na redução do risco de fractura osteoporótica, o seu impacto nas situações particulares de reparação de fracturas e pós-artroplastia total, e ainda as complicações do uso dos bifosfonatos, das quais se destacam a osteonecrose dos maxilares e para a fractura atípica do fémur.

## 2. Metodologia

Como método de pesquisa para a realização deste artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados da literatura ortopédica abrangendo o período de 2000 a 2013. A bibliografia selecionada encontrava-se escrita em língua portuguesa, inglesa e espanhola. As pesquisas foram realizadas recorrendo às base de dados *Pubmed*, *Science Direct* ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)) e no *Repositório Institucional dos HUC* ([www.rihuc.huc.min-saude.pt](http://www.rihuc.huc.min-saude.pt)) com o objectivo de encontrar estudos sobre as indicações e complicações dos bifosfonatos em ortopedia, tendo sido selecionadas 27 fontes bibliográficas. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave em diferentes combinações: bifosfonatos (*bisphosphonates*), indicações (*indications*), impacto (*impact*), osteoporose (*osteoporosis*), fraturas (*fractures*), complicações (*complications*), efeitos adversos (*adverse effects*) e osteonecrose (*osteonecrosis*).

Neste artigo é revisto o estado atual da terapêutica com bifosfonatos, com foco nas suas indicações e aplicações, assim como nas complicações relacionadas com o uso destes fármacos.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: deteção pela estratégia de busca elaborada, data de publicação a partir do ano 2000 (inclusive) e idioma da publicação em português, inglês ou espanhol.

Após a pesquisa nas bases de dados recorrendo às palavras-chave, foi selecionada a bibliografia escrita nos três idiomas mencionados e lidos os seus títulos e resumos, de forma a seleccionar aqueles que continham informação relevante sobre as indicações e complicações dos bifosfonatos ou outros dados úteis para a sua compreensão. Por fim, procedeu-se à leitura dos estudos seleccionados na etapa anterior, consultando a bibliografia dos mesmos em busca de mais estudos relevantes que pudessem ser incluídos.

### 3. Desenvolvimento

#### 3.1. Contexto Histórico

Os bifosfonatos foram inicialmente descobertos como análogos estáveis do pirofosfato inorgânico (PPI) resistentes à hidrólise pela fosfatase alcalina, e com a função de inibidores da calcificação. A propriedade de inibição da reabsorção óssea impulsionou a sua subsequente aplicação na medicina clínica.<sup>3,4</sup>

Os primeiros registos da utilização dos bifosfonatos no tratamento da osteoporose datam de 1976, quando foi administrado etidronato por via oral a 10 mulheres pós-menopáusicas, com uma melhoria significativa no balanço do cálcio. Desde então, vários bifosfonatos foram submetidos a ensaios clínicos tendo como *endpoint* a ocorrência de fraturas, o que resultou na autorização de introdução no mercado de alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrónico para o tratamento da osteoporose pós-menopausa.<sup>6</sup> Cada bifosfonato tem a sua própria dosagem e esquema terapêutico.

A partir da década de 90 do século XX foram feitos avanços na compreensão dos seus mecanismos moleculares de ação. No entanto ainda persistem dúvidas e incertezas que devem ser esclarecidas em novas investigações científicas e ensaios clínicos.

### 3.2. Propriedades Farmacológicas e Mecanismo de Ação dos Bifosfonatos

Os bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico (PPi), em que o átomo de oxigênio é substituído por um átomo de carbono (Figura 1), o que confere à molécula estabilidade e resistência ao calor e à hidrólise enzimática, permitindo assim que atinja na sua forma intacta os locais de reabsorção óssea.<sup>1,3</sup>

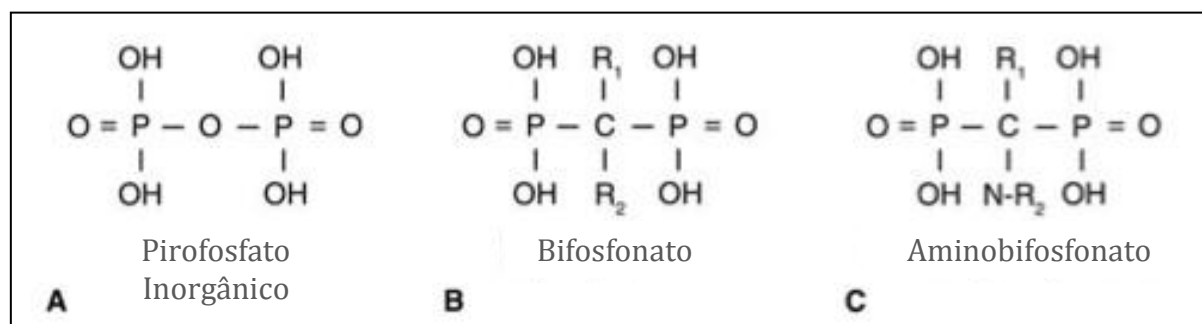


Figura 1: Estrutura química do pirofosfato inorgânico (A), bifosfonato simples (B), e aminobifosfonato (C). As cadeias laterais R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> determinam as características específicas de cada bifosfonato. O esqueleto central é responsável pela elevada afinidade pelos cristais de hidroxiapatite no osso.

O estudo da farmacocinética e da farmacodinamia dos bifosfonatos é muito importante para o desenvolvimento de compostos cada vez mais eficazes e seguros do ponto de vista clínico.

A farmacologia clínica dos bifosfonatos caracteriza-se por uma reduzida biodisponibilidade quando administrados por via oral, verificando-se taxas de absorção entre 0,7% e 5% da dose administrada. Estes compostos têm uma distribuição seletiva para o tecido ósseo, onde 40-60% da fração absorvida se liga aos cristais de hidroxiapatite, sendo a restante fração eliminada inalterada na urina. A ligação prolongada ao osso, a distribuição dentro da sua estrutura e a libertação lenta destes fármacos do mesmo são responsáveis pelos seus efeitos de longa duração.<sup>1-5</sup>

Os bifosfonatos podem ser administrados por via oral ou por via intravenosa. Os alimentos reduzem ainda mais a baixa absorção oral referida atrás, pelo que o medicamento deve ser tomado com água e de estômago vazio.<sup>1,2,3</sup>

Alguns estudos recentes revelam a existência de diferenças na distribuição dos bifosfonatos na estrutura macroscópica do osso, com maior fixação a nível do osso trabecular. Por essa razão há também diferenças na distribuição entre vários ossos, com preferência para o esqueleto axial em detrimento do esqueleto apendicular, precisamente pela sua maior proporção de osso trabecular. A captação dos bifosfonatos está também relacionada com a taxa de *turnover* ósseo e com o fluxo sanguíneo local. No indivíduo adulto, é no esqueleto central que se encontra a medula vermelha, enquanto que o esqueleto periférico é composto apenas por medula amarela. A medula vermelha, por sua vez, constitui uma fonte de citocinas que contribuem também para o *turnover* ósseo aumentado do esqueleto central.<sup>2,6</sup>

Dentro dos bifosfonatos, apenas etidronato e clodronato são metabolizados intracelularmente, produzindo análogos citotóxicos do ATP. Desta forma, a maioria é eliminada na sua forma inalterada pela urina, devendo haver ajustamento da dose em pacientes com insuficiência renal. Uma pequena percentagem dos bifosfonatos sofre excreção biliar.<sup>2</sup>

A nível molecular (Fig. 1), para além do esqueleto central, constituído por dois grupos fosfato ligados a um átomo de carbono central (P-C-P), responsável pela forte afinidade dos bifosfonatos relativamente ao pirofosfato inorgânico e essencial para a sua atividade biológica, são as cadeias laterais em R1 e R2 do átomo de carbono que determinam a afinidade e a potência relativa dos diferentes bifosfonatos, devido às características químicas específicas de cada um. Assim, a presença invariável de um grupo hidroxilo (OH) na posição R1 em todos os bifosfonatos permite uma ligação mais eficaz ao componente mineral do osso. Por outro lado, a potência reabsortiva dos bifosfonatos é otimizada pela existência de um grupo amina

em R2, sobretudo numa configuração espacial em anel heterocíclico, sendo este o fator responsável pela maior potencia antireabsortiva dos aminobifosfonatos. Estas observações evidenciam a relação entre a estrutura química dos bifosfonatos e a sua atividade biológica.<sup>1-4</sup>

Uma vez dentro do microambiente ácido das lacunas de Howship e na presença de enzimas proteolíticas, os bifosfonatos são libertados dos cristais de hidroxiapatite durante o processo de reabsorção e internalizados devido à atividade endocítica dos osteoclastos. O mecanismo de ação difere entre as duas classes farmacológicas: os bifosfonatos simples (por exemplo, clodronato) são pró-fármacos metabolizados em análogos do ATP não-hidrolizáveis que se acumulam no interior dos osteoclastos, provocando a sua morte por apoptose; os aminobifosfonatos (por exemplo, alendronato) atuam no interior dos osteoclastos, bloqueando a via biossintética do mevalonato através da inibição de enzimas, com destaque para a farnesil pirofosfato sintetase (FPPS), responsáveis pela prenilação (modificação pós-tradução) de GTPases importantes para o funcionamento da célula, o que provoca uma alteração da morfologia celular, nomeadamente da estrutura do citoesqueleto, com perda de função e eventual apoptose.<sup>1-4</sup>

Numa breve referencia à farmacodinamia, nos últimos anos têm sido utilizados marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo para a determinar de forma mais precisa os efeitos dos bifosfonatos na reabsorção óssea e no ritmo de renovação óssea. A vantagem da utilização dos marcadores bioquímicos relativamente à determinação da densidade mineral óssea (DMO) é que alterações significativas dos marcadores são observadas 3 a 6 meses depois do início da terapêutica com bifosfonatos, enquanto que a densidade mineral óssea apenas sofre alterações ao fim de 18 meses.<sup>1</sup> A medição destes marcadores revela que os bifosfonatos têm como efeito precoce um rápido decréscimo da reabsorção óssea, ocorrendo de seguida uma redução progressivamente mais lenta da formação óssea, o que indica que estes fármacos respeitam o acoplamento reabsorção/formação óssea.<sup>7</sup> Todavia, a natureza da

doença óssea também constitui um determinante da resposta dos marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo.

Assim, o efeito produzido pelos bifosfonatos nos marcadores bioquímicos de reabsorção óssea, e conseqüentemente a sua eficácia clínica, não depende apenas da potência do fármaco determinada pela sua estrutura química, mas também da sua farmacocinética, do regime terapêutico e das características da própria doença.<sup>1-5</sup>

### 3.3. Redução do Risco de Fratura Osteoporótica

A definição de osteoporose sugerida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) indica que valores da densidade mineral óssea inferiores a 2,5 desvios padrão da média de valor de pico de massa óssea em adultos jovens (score T < -2,5) são compatíveis com o diagnóstico, devido ao alto risco de fraturas.<sup>8</sup>

As fraturas osteoporóticas estão associadas a mortalidade e morbidade significativas, resulta do frequentemente em dor crônica, incapacidade e morte. As fraturas vertebral são mais comuns, mas as fraturas da anca são consideradas mais graves, estando associada a uma mortalidade elevada. Uma história de fraturas prévias está associada a um aumento do risco de fratura no futuro.<sup>6</sup>

O objetivo do tratamento de pacientes com osteoporose é a prevenção de fraturas através da manutenção ou aumento da densidade mineral óssea e da redução do turnover ósseo excessivo. A eficácia dos bifosfonatos no cumprimento desse objetivo foi demonstrada por vários ensaios clínicos randomizados.<sup>9</sup>

Os bifosfonatos são fármacos de uso comum em várias formas de osteoporose<sup>7</sup> (pós-menopáusia, senil, juvenil, induzida por corticoides, induzida pela imobilização e induzida pela terapêutica de privação androgénica).

Os dados obtidos nos estudos realizados permitem também fazer uma análise da classe dos bifosfonatos em termos de eficácia clínica, através da avaliação dos marcadores de turnover ósseo, da densidade mineral óssea e da redução do risco de fratura.<sup>5,6,9</sup>

### 3.3.1. Fisiopatologia da Osteoporose

Na osteoporose, a perda de osso resulta do aumento da taxa de remodelação óssea e de um desequilíbrio entre as atividades osteoclástica e osteoblástica.

No processo de remodelação óssea há um acoplamento reabsorção/formação de tecido ósseo, em que à atividade reabsortiva dos osteoclastos corresponde uma atividade subsequente de formação de osso por parte dos osteoblastos. Esta sequência tem uma duração média de cerca de 8 meses. Em mulheres pós-menopáusicas há um desequilíbrio deste processo a favor da reabsorção óssea.<sup>6</sup>

O desequilíbrio da remodelação óssea provoca uma redução na densidade óssea e compromisso da integridade estrutural do osso, com aumento da porosidade do osso cortical e perda da microarquitetura trabecular do osso esponjoso.<sup>6</sup>

As causas mais comuns de osteoporose são a deficiência de estrogénios pós-menopáusicas, a imobilização e sedentarismo, e os efeitos secundários da medicação com corticosteroides.<sup>8</sup>

Os estudos realizados demonstram que os bifosfonatos retardam a deterioração estrutural do osso através da redução da frequência de ativação de novas unidades de remodelação óssea, ou seja, da redução do *turnover* ósseo, mas não há evidência de que restaurem o equilíbrio reabsorção/formação óssea.<sup>6</sup>



### 3.3.2. Eficácia dos Bifosfonatos

#### 3.3.2.1. Marcadores Bioquímicos de Turnover Ósseo

A resposta dos marcadores de turnover ósseo aos bifosfonatos tem sido objeto de estudo. Em geral, ocorre uma redução precoce (2-4 semanas) dos marcadores de reabsorção – N-telopeptídeo (NTx) e C-telopeptídeo (CTx) – e uma redução tardia (3-6 meses) nos marcadores de formação óssea – osteocalcina, fosfatase alcalina óssea e fragmentos carboxi-terminal e amino-terminal do pró-colágeno 1 – devido ao fenómeno de acoplamento reabsorção/formação óssea. A via de administração e a dosagem são responsáveis pelas diferenças na rapidez de efeito entre os diferentes fármacos. Os estudos realizados demonstraram que os bifosfonatos exercem uma redução maior e mais rápida nos marcadores de reabsorção óssea do que nos marcadores de formação óssea.<sup>6</sup>

#### 3.3.2.2. Densidade Mineral Óssea

O tratamento com bifosfonatos conduz a uma elevação significativa da densidade mineral óssea num prazo de 12 meses, com um aumento menos acentuado até cerca de 36 meses.<sup>6</sup> Este padrão de incremento da DMO poderá dever-se a dois mecanismos: no primeiro ano de tratamento, a redução do turnover ósseo está associada a um preenchimento dos locais de remodelação óssea; o segundo mecanismo é denominado “mineralização secundária”. Durante o ciclo de remodelação óssea há uma mineralização primária do osso, em que o tecido é mineralizado de forma incompleta. Nos anos seguintes ocorre uma mineralização progressiva, promovida também pela diminuição do *turnover* ósseo, permitindo a mineralização completa de uma maior proporção de osso.

O aumento da densidade mineral óssea é mais acentuado no esqueleto axial do que no esqueleto apendicular. Da mesma forma, a elevação da densidade mineral óssea é superior na coluna vertebral em comparação com a anca. Estes aumentos da densidade mineral óssea são diretamente proporcionais à taxa de turnover ósseo, que é mais elevada no esqueleto axial e, mais especificamente, na coluna vertebral.<sup>6</sup>

### 3.3.2.3. Fraturas

A eficácia dos bifosfonatos na redução da incidência de fraturas (vertebrais, na anca e não vertebrais) em doentes com osteoporose foi comprovada em vários ensaios clínicos controlados.

O prolongamento de alguns estudos (“*extension studies*”) revelou que a eficácia dos bifosfonatos pode ser mantida durante alguns anos, com bons perfis de segurança.<sup>9</sup>

A realização de alguns estudos teve por objetivo avaliar a eficácia do alargamento dos intervalos entre tomas, tirando assim partido da retenção e reciclagem dos bifosfonatos no osso, o que pode contribuir para a adesão dos pacientes ao tratamento de longa duração. Estes estudos mostraram que intervalos entre tomas mais longos resultam em benefícios equivalentes no que respeita aos efeitos sobre a densidade mineral óssea. A disponibilidade de terapêutica anual por via intravenosa de zoledronato 5 mg pode contribuir para a melhoria da adesão dos doentes com osteoporose.<sup>9</sup>

Há muitas fraturas que ocorrem na população com score T correspondente a osteopenia (entre -1 e -2,5), sendo por isso relevante a questionar a eficácia dos bifosfonatos na redução do risco de fratura em pacientes que não possuem score T indicativo de osteoporose. A crescente utilização de instrumentos de avaliação do risco de fratura, como o FRAX, que fornece a probabilidade de fratura num prazo de 10 anos, mesmo em pacientes

que não tenham um score T inferior a -2,5, é mais um fator que corrobora a pertinência desta questão. Os dados atualmente disponíveis são inconclusivos quanto à eficácia dos bifosfonatos na redução do risco de fraturas em pacientes com osteopenia.<sup>6</sup>

### 3.4. Impacto dos Bifosfonatos

#### 3.4.1. na Reparação de Fracturas

A consolidação de fraturas é uma complexa cascata de eventos que resulta na reparação do osso fraturado sem formação de cicatriz, e que pode ser dividida genericamente em 5 fases: fase de hematoma, fase de proliferação celular subperióstica e endóstica, fase de calo, fase de consolidação e fase de remodelação.<sup>10</sup>

Este processo envolve uma ação coordenada de diferentes tipos celulares, vias de sinalização e alterações locais do ambiente bioquímico. Ocorre uma variedade de alterações biológicas, desde ruptura do suprimento sanguíneo e formação de hematoma, até hipoxia local e inflamação. A libertação de citocinas e fatores de crescimento são estímulos pró-inflamatórios que resultam na produção de prostaglandinas. Este ambiente biológico estimula a migração, acumulação e proliferação de células-tronco mesenquimais (MSCs). A neovascularização e a produção de prostaglandinas e fatores de crescimento promovem a diferenciação das MSCs em células das linhagens condrogénica e osteogénica, permitindo a formação e maturação do tecido ósseo e a aquisição da forma de um calo ósseo. Na fase final da consolidação de uma fratura, ocorre um período de remodelação caracterizado pela reabsorção e formação de osso que resulta na restauração das propriedades mecânicas originais do osso e da sua estabilidade.<sup>11</sup>

Em vários estudos experimentais realizados em animais surgiram evidências de que a administração de bifosfonatos provoca um aumento nas dimensões do calo ósseo, devido à redução da taxa de remodelação óssea nos últimos estágios do processo de consolidação de fraturas, embora não ocorram alterações nas propriedades mecânicas intrínsecas do osso.<sup>8,12</sup>

Um estudo realizado em ratos demonstrou que a aplicação no osso de parafusos revestidos com bifosfonatos associa-se a um aumento da BMD e, por essa razão, a uma fixação mais forte.<sup>13</sup>

Embora estes estudos sugiram que a utilização de bifosfonatos na após a fixação cirúrgica de fraturas é segura, as suas conclusões baseiam-se essencialmente em estudos animais, requerendo-se estudos clínicos em seres humanos para esclarecer os efeitos dos bifosfonatos na reparação de fraturas, assim como a dosagem, o momento e o modo de administração adequados durante o período pós-operatório.<sup>8,12,13</sup>

#### 3.4.2. pós-Artroplastia Total

Os dados relativos ao uso dos bifosfonatos em pacientes submetidos a Artroplastia Total da Anca (ATA) e a Artroplastia Total do Joelho (ATJ) são limitados. O sucesso da implantação de prótese numa artroplastia total depende de uma fixação adequada dos componentes da prótese, bem como da manutenção a longo prazo dessa fixação.<sup>14</sup>

A perda de osso periprotésica após artroplastia total pode estar relacionada com diferentes fenómenos. Em relação ao processo denominado “stress shielding”, o que acontece é que a prótese colocada constitui o suporte do peso corporal, reduzindo a carga e o estímulo mecânico sobre o osso periprotésico, que por essa razão sofre um processo de remodelação caracterizado por redução densidade mineral óssea. Para além do “stress shielding” a perda de

osso caracterizada por redução da DMO pode dever-se a reações biológicas e celulares às partículas de desgaste (*wear debris*) formadas nas superfícies articulares dos implantes.<sup>14</sup>

A lise óssea periprotésica compromete a fixação da prótese, aumentando o risco de falência da prótese por descolamento asséptico ou fratura e obrigando a uma cirurgia de revisão da prótese. Essa cirurgia está associada a maiores taxas de complicações e de morbidade, sendo importante a identificação de fatores que permitam aumentar a longevidade da prótese.<sup>15,16</sup>

Um estudo revelou a existência de um risco aumentado de cirurgia de revisão por infecção. As bactérias patogénicas estimulam a osteoclastogénese e a reabsorção óssea, conduzindo à destruição de osso que, paradoxalmente, constitui o mecanismo de defesa do organismo que permite debelar a infecção. A inibição da atividade osteoclástica pelos bifosfonatos inibe esse mecanismo, permitindo a evolução e a progressão da infecção.<sup>16</sup>

Atualmente não existe nenhuma terapêutica aprovada como indicação nos casos de redução da DMO associada a Artroplastia Total, mas vários ensaios demonstraram evidências de que os bifosfonatos podem contribuir para a supressão da perda da DMO a curto-prazo e até pelo menos 2 anos, com a consequente redução da incidência das complicações pós-operatórias relacionadas, e para o aumento da longevidade da prótese em doentes submetidos a ATA e ATJ. No entanto, são requeridos estudos de *follow-up* de longa duração que permitam avaliar a função e a longevidade da prótese, e detetar complicações que possam surgir associadas. A dosagem e o esquema terapêutico, assim como a duração ótima de tratamento ainda não estão determinados.<sup>14-16</sup>

### 3.5. Complicações dos Bifosfonatos

Nos últimos anos, o sistema de farmacovigilância permitiu a identificação de várias complicações ou efeitos adversos dos bifosfonatos, alguns deles potencialmente graves. Estes dados levantaram questões relativamente à segurança destes fármacos, especialmente em doses elevadas, como em pacientes oncológicos, e no tratamento prolongado, nomeadamente em pacientes osteoporóticos.

#### 3.5.1. O Tratamento de Longa Duração com Bifosfonatos

A acumulação dos bifosfonatos no osso e a sua libertação durante meses ou anos após a interrupção do tratamento justifica uma abordagem relativa ao tempo de tratamento.

Cada bifosfonato tem o seu próprio perfil de afinidade e potência antireabsortiva, o que resulta em diferenças na velocidade de aparecimento e de desaparecimento do efeito nos marcadores de *turnover* ósseo e na densidade mineral óssea, no grau de redução do *turnover* ósseo, na captação preferencial (cortical vs. trabecular) e no efeito antifratura.<sup>17</sup>

Os bifosfonatos impedem a deterioração da arquitetura microscópica do osso, o que por sua vez previne a ocorrência de fraturas durante pelo menos 5 anos. No entanto, existe a possibilidade de os bifosfonatos provocarem efeitos nefastos a longo prazo.<sup>18</sup>

A remodelação óssea permite a renovação do osso e a reparação dos danos microscópicos acumulados dentro da sua estrutura. A diminuição do *turnover* ósseo pode provocar acumulação de microdanos. O microdano é definido como uma falha ou fenda na matriz óssea detetável à microscopia de luz. Esse processo complexo envolve a desestruturação da rede de fibras colagénicas, terminando no coalescimento de microfendas em fendas de maiores dimensões, o que permite a infiltração e fixação de corante e sua observação ao microscópio de luz.<sup>18</sup>

A avidez da ligação dos bifosfonatos ao osso provoca acumulação de uma reserva de fármaco ao fim de anos de tratamento, a qual é libertada durante meses ou anos, resultando num benefício antifratura residual até cerca de 5 anos após a cessação da terapêutica. Assim, deve ser ponderada uma interrupção temporária do tratamento (*drug holiday*) na maioria dos pacientes ao final de 5 anos de tratamento. No entanto, a duração do tratamento e o *timing* da sua interrupção devem ser adequados às condições individuais de cada doente, incluindo o risco de fratura e a presença de efeitos adversos (como a fratura atípica do fémur<sup>19</sup>) e à afinidade do bifosfonato utilizado pelo osso. A escassez de estudos significativos não permite conclusões seguras acerca do uso de longa duração dos bifosfonatos.<sup>17,18</sup>

A informação disponível atualmente sugere existe um efeito residual dos fármacos e um conseqüente benefício em termos de redução do risco de fratura após 3 a 5 anos de terapêutica com bifosfonatos. Ainda que os as complicações da terapia com bifosfonatos sejam raras, os pacientes com baixo risco de fratura podem apresentar uma relação benefício-risco negativa. Neste momento, as decisões clínicas sobre a duração do tratamento devem ser individualizadas de acordo com as condições de cada doente. Enquanto não são apresentados estudos conclusivos sobre a duração ótima de tratamento, foram proposto algoritmos para a abordagem desta situação, como aquele apresentado na Figura 2.

As ferramentas de cálculo do risco de fratura osteoporótica num prazo de 10 anos (FRAX) podem revestir-se de grande utilidade na determinação da existência de indicação para tratamento com bifosfonatos.

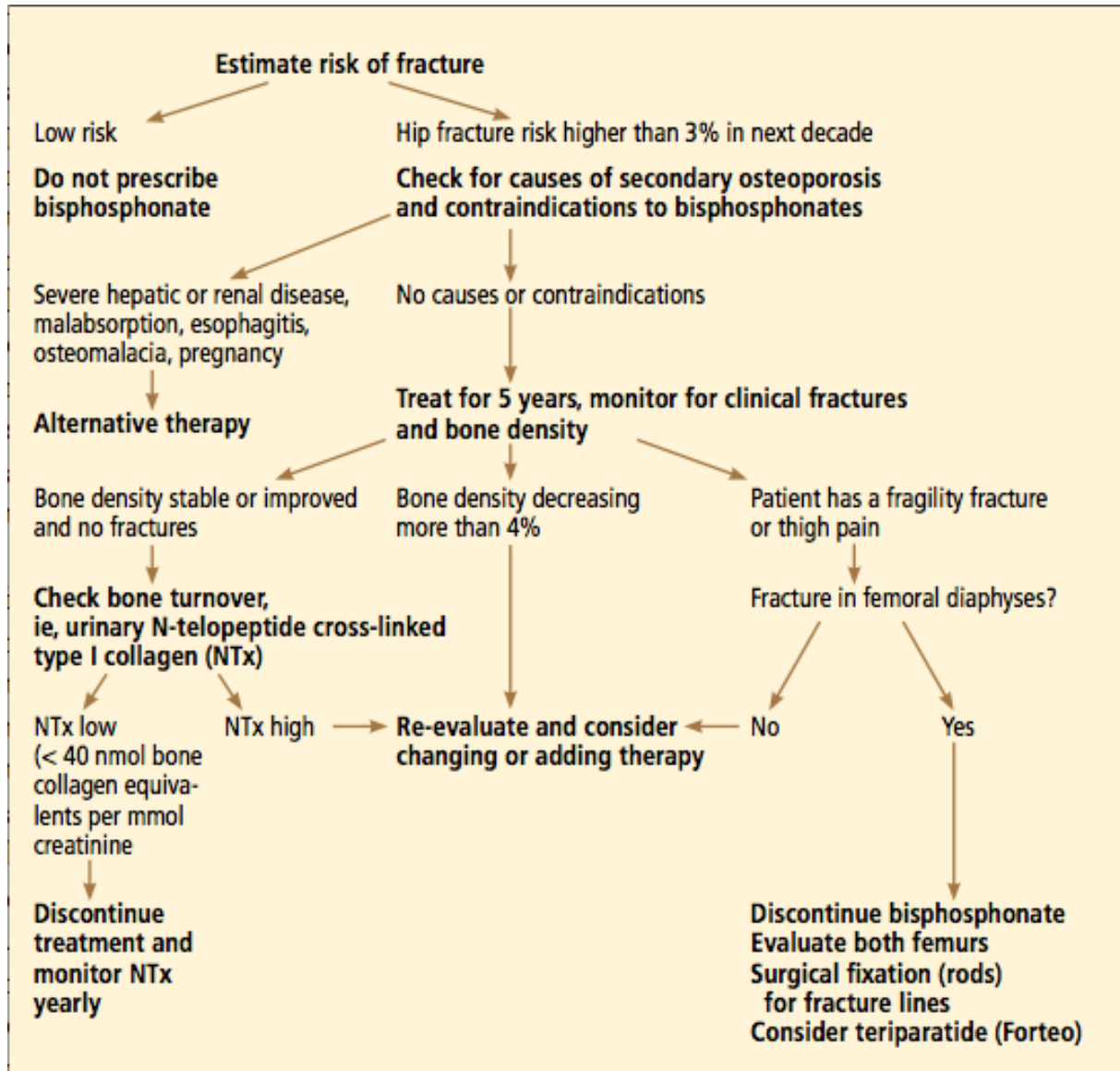


Figura 2: algoritmo sugerido para o tratamento com bifosfonatos. Imagem retirada de Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy?. Cleveland Clinic Journal of Medicine, Volume 78 – Number 9, September 2011.



### 3.5.2. Osteonecrose dos Maxilares

#### 3.5.2.1. Considerações Gerais

A Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos (OMAD) é uma situação clínica de crescente importância. A OMAD (Figura 3) é definida e caracterizada por (i) exposição óssea transmucosa ou transcutânea por um período de 8 semanas (ii) história de administração de bifosfonatos, e (iii) ausência de irradiação da região da cabeça e do pescoço. Acompanha-se frequentemente por uma variedade de manifestações clínicas, tais como dor, edema tecidual ou ulceração, supuração, abscesso e alterações dos nervos periféricos.

A terapêutica precoce apresenta bons resultados. No entanto, o retardo no diagnóstico ou no tratamento está associado a maior severidade e pode implicar a remoção grande quantidade de osso seguida por um processo de reabilitação pós-operatório complexo. Este quadro mais grave foi quase exclusivamente observado em pacientes oncológicos com metástases ósseas que foram submetidos a terapêutica intravenosa com doses elevadas de bifosfonatos.<sup>20</sup>



Figura 3: Área de exposição óssea num paciente com osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Imagem retirada de Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, e outros. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, July 2012, 97(7):2272–2282.

### 3.5.2.2. Relação com os Bifosfonatos

Os mecanismos envolvidos na Osteonecrose dos Maxilares não foram ainda compreendidos, mas existem algumas teorias para explicar a patogênese desta complicação.<sup>21</sup> A maxila e a mandíbula são locais de elevado *turnover* ósseo, sendo possível que ocorra uma deposição seletiva dos bifosfonatos nesses tecidos ósseos, onde exercem a sua ação inibitória da reabsorção óssea. A maxila e a mandíbula são recobertas por uma fina camada mucosa e por periósteo, encontrando-se sujeitas a agressões repetidas devido às infecções bacterianas que podem originar cáries e doença periodontal. Os bifosfonatos podem também ter um efeito inibitório no ciclo celular dos queratinócitos, o que promove desgaste da mucosa, interferindo desta forma com a reparação de lesões. Algumas evidências experimentais revelaram que os bifosfonatos inibem a neovascularização dos capilares sanguíneos, o que pode dificultar a recuperação dos tecidos após procedimentos dentários, conduzindo a necrose óssea avascular.

A associação entre a terapêutica com bifosfonatos e a incidência de osteonecrose dos maxilares tem sido alvo de vários estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, com uma incidência de OMAD de 0,7% a 18,6% nos casos de administração por via intravenosa e de 0,01% a 4,3% nos casos de administração por via oral.<sup>22</sup>

O risco de desenvolvimento de OMAD pode ser minimizado através de uma boa higiene oral, medidas dentárias preventivas e modificação do esquema terapêutico. Os procedimentos cirúrgicos eletivos, como a colocação de implantes dentários, estão contraindicados nestes pacientes. Antes do início do tratamento, os pacientes devem realizar um exame clínico dentário e uma radiografia panorâmica do complexo maxilo-mandibular (ortopantomografia).<sup>20,21</sup>

Os pacientes sujeitos a administração intravenosa de bifosfonatos em doses elevadas estão sob maior risco de desenvolver OMAD. Embora a sua incidência seja mais reduzida, a OMAD também surge associada a tratamento oral de longa duração com bifosfonatos. Há

necessidade de investigação com o objetivo de clarificação das características epidemiológicas e medidas preventivas. O risco para o desenvolvimento de OMAD aumenta com a duração do tratamento, mas as lesões orais podem ocorrer apenas 4 meses após o seu início.<sup>20,21</sup> Por isso, é fundamental o esclarecimento do tempo de tratamento com bifosfonatos, em função do risco de fratura de cada doente e do aparecimento de complicações.

### 3.5.3. Fraturas Atípicas do Fémur

#### 3.5.3.1. Considerações Gerais

As fraturas atípicas (Figura 4) são caracterizadas por um traço de fratura transversa radiologicamente, localizadas cerca de 5 cm distalmente ao pequeno trocânter, e associadas à presença de eventos microtraumáticos ou à ausência de qualquer trauma objetivado.<sup>23</sup> Podem estar presentes sintomas dolorosos prodrômicos na região da virilha ou na coxa e a bilateralidade é um achado comum.

A fratura subtrocantérica é diferente da fratura que mais frequentemente ocorre em pacientes osteoporóticos (intertrocantérico ou fratura do colo do fémur). A identificação deste tipo de fratura é facilitada por um conjunto de critérios que foram estabelecidos com esse propósito (Tabela 2). Para que seja classificada como atípica, uma fratura tem que preencher todos os critérios major. Os critérios minor surgem muitas vezes associados, mas podem não estar presentes em alguns doentes.



Figura 4: Fratura atípica do fêmur. Imagem retirada de Lima e Sá C, Dias R, Fonseca F. Fraturas subtrocantericas atípicas e tratamento prolongado com bifosfonatos: apresentação de caso clinico e revisão bibliográfica.

### 3.5.3.2. Relação com os Bifosfonatos

Embora haja uma associação entre o uso prolongado bifosfonatos e fraturas atípicas do fêmur, ainda não foi demonstrada uma relação causal, sendo que estas fraturas também ocorrem em pacientes que nunca tomaram bifosfonatos.<sup>24</sup> A supressão prolongada da remodelação óssea pelos bifosfonatos favorece, como já foi referido, a acumulação de microfracturas, as quais aumentam a fragilidade do osso. Estas microfracturas tendem a localizar-se em áreas sujeitas a maior sobrecarga mecânica, onde a taxa de remodelação óssea é mais elevada, fazendo da região subtrocanterica do fêmur uma zona mais suscetível. A inibição da neovascularização local reduz o suprimento sanguíneo do periosteio, podendo alterar o processo de reparação de microfracturas. A glicação do tecido ósseo também pode estar envolvida no fenómeno de fraturas atípicas. Este processo aumenta a fragilidade do osso e reduz a sua deformabilidade.

As fraturas atípicas do fêmur associadas ao uso de bifosfonatos surgem muitas vezes em pacientes com comorbidades que interferem com o metabolismo ósseo normal, como hiperparatiroidismo secundário a deficiência de vitamina D (aumento da reabsorção óssea), diabetes mellitus (acumulação de produtos finais de glicação avançada), corticoterapia (aumento da atividade osteoclástica e redução da atividade osteoblástica) e medicação com inibidores da bomba de prótons.<sup>24</sup> Por essa razão, o estabelecimento de grupos de risco para a ocorrência de fraturas atípicas seria de grande utilidade.

As evidências sugerem que os bifosfonatos produzem alterações nas propriedades materiais e mecânicas do osso, mas o mecanismo fisiopatológico responsável pelas fraturas atípicas em doentes sob terapêutica com bifosfonatos permanece desconhecido. Uma variedade de estudos refere que parece haver uma forte relação entre a duração do tratamento com bifosfonatos e a ocorrência de fraturas atípicas do fêmur. Estes fármacos parecem desempenhar um papel na ocorrência de fraturas, mas são necessárias mais investigações para melhor definição da natureza e magnitude deste problema e demonstração da sua relação de causa-efeito com o uso prolongado dos bifosfonatos.<sup>23-25</sup>

Critérios Major

- qualquer localização na região subtrocantérica/diafisária do fémur, desde a porção distal do pequeno trocânter até à metáfise do fémur distal
- sem história de traumatismo ou traumatismo minor (queda da própria altura ou menos)
- fratura de traço transverso ou oblíquo
- não cominutiva
- fraturas completas envolvem as duas corticais e apresentam um spike interno; as externas envolvem apenas o córtex externo

Critérios Minor

- reação perióstica que envolve o córtex externo
- aumento generalizado da espessura cortical da diáfise
- sintomas prodrómicos - dor na região inguinal ou na coxa
- bilateralidade dos sintomas e fracturas
- atraso da consolidação
- comorbilidades
- medicação concomitante (bifosfonatos, glucocorticóides, inibidores da bomba de protões)

Tabela 2: Fratura atípica do fémur

#### 3.5.4. Outras Complicações

*Gastrointestinais:* os estudos científicos realizados indicam que o risco de efeitos adversos digestivos é reduzido.<sup>26,27</sup> Após a introdução dos bifosfonatos no mercado, foram observados sinais e sintomas de irritação da mucosa gastroesofágica, como náuseas, vômitos e dispepsia. O aparecimento vários casos de esofagite e erosões esofágicas em estudos de farmacovigilância impulsionou a generalização de medidas preventivas no sentido de reduzir o risco destas complicações (beber com a medicação um copo de água, em posição ereta, e evitar o decúbito nos 30 minutos seguintes).

A fisiopatologia das erosões esofágicas e gástricas não foi ainda totalmente esclarecida, mas foi colocada a possibilidade de a inibição da via do mevalonato pelos bifosfonatos comprometer a cicatrização da mucosa, quer pelos efeitos inibitórios sobre os queratinócitos, quer através do enfraquecimento da barreira mucosa hidrofóbica.<sup>27</sup>

Uma história recente de hemorragia alta do sistema digestivo, úlcera péptica ativa ou esófago de Barrett são contraindicações absolutas para o uso de bifosfonatos por via oral. Os distúrbios da motilidade esofágica (acalásia, estenose esofágica e esclerodermia), as varizes gástricas ou esofágicas e a doença do refluxo gastroesofágico devem ser consideradas contraindicações relativas, devendo ser tomadas precauções aquando da utilização de bifosfonatos e avaliada a relação benefício-risco em cada paciente. Tendo em conta a associação dos inibidores da bomba de prótons a maior risco de fraturas, se um doente em terapia com bifosfonatos desenvolver dispepsia é aconselhada a administração intravenosa do fármaco.<sup>26</sup> As evidências quanto à associação dos bifosfonatos com cancro esofágico não permitem afirmar uma relação de causa-efeito.

*Oculares:* a conjuntivite é a complicação ocular mais comum, embora a sua incidência seja baixa.<sup>26</sup> A resposta ao tratamento tópico é rápida, mesmo sem interrupção do tratamento

com bifosfonatos. A uveíte é um efeito adverso menos frequente, mas potencialmente mais grave. A sua localização é geralmente anterior e a sua incidência é maior em paciente tratados com bifosfonatos por via intravenosa.

Ao longo dos anos foram sendo identificados outros distúrbios oculares cuja associação com a administração de bifosfonatos não foi ainda claramente demonstrada. A epiesclerite, esclerite, irite, edema periorbitário, descolamento da retina, miastenia ocular transitória e neurite ótica são alguns desses distúrbios.<sup>26,27</sup>

*Renais:* A toxicidade renal é rara em pacientes tratados com bifosfonatos. A maioria dos casos publicados de toxicidade renal ocorreram associados ao uso de bifosfonatos por via intravenosa. Os padrões mais comuns de toxicidade são a necrose tubular aguda e a glomeruloesclerose segmentar focal.<sup>26</sup>

O risco de toxicidade pode ser aumentado por vários fatores: doença renal crónica pré-existente, diabetes mellitus, hipertensão, mieloma múltiplo, hipocalcemia, quimioterapia e tratamento prévio com bifosfonatos. Nestas situações, os bifosfonatos administrados por via intravenosa devem ser utilizados com precaução e até mesmo contraindicados em certos casos.<sup>26</sup>

A incidência de comprometimento da função renal é maior em pessoas mais idosas. Por essa razão, é aconselhada a monitorização e o controlo da função renal antes e durante o tratamento com bifosfonatos

*Hipocalcemia:* os bifosfonatos, sendo potentes inibidores da reabsorção óssea, podem provocar um decréscimo nos níveis de cálcio circulante, em especial quando se atingem abruptamente altas concentrações através da sua administração intravenosa, como nos pacientes oncológicos.

Esta complicação é mais frequente em pacientes com fatores de risco, como hipoparatiroidismo, défice de vitamina D e insuficiência renal. Assim, antes do início do



tratamento deve haver uma ingestão normal de cálcio e o déficit de vitamina D deve ser corrigido em todos os pacientes.<sup>26</sup>

*Resposta de Fase Aguda:* a resposta de fase aguda (RFA) é clinicamente caracterizada por um estabelecimento agudo e transitório de sintomatologia febril, artralgias e mialgias com 1 a 3 dias de duração (ocasionalmente 7 a 14 dias).<sup>26,27</sup> Os sintomas respondem ao paracetamol e desaparecem sem deixar sequelas. A RFA é relativamente comum após a primeira infusão intravenosa e a sua ocorrência vai diminuindo nas infusões subsequentes.

O mecanismo da RFA parece estar relacionado com a libertação de fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6. No entanto, não se conhece o tipo de células efectoras que libertam estas citocinas e os fatores que originam a sua libertação. Existe a possibilidade de a acumulação de metabolitos intermediários da via do mevalonato provocada pelos bifosfonatos dentro dos monocitos/macrófagos induzir a ativação da resposta imunitária mediada por linfócitos T.<sup>26,27</sup>

*Fibrilhação Auricular:* em teoria, os bifosfonatos podem ser arritmogénicos. A alteração da homeostasia dos eletrólitos intracelulares, e os seus efeitos proinflamatórios, profibróticos e antiangiogénicos são mecanismos que podem afetar a condução auricular em pacientes tratados com bifosfonatos. No entanto, não há evidências conclusivas de que os bifosfonatos estejam associados à ocorrência de fibrilhação auricular.<sup>26,27</sup> A suspeita de que os bifosfonatos possam agravar distúrbios preexistentes justifica a vigilância de pacientes com fatores de risco, como diabetes mellitus, angina pectoris, enfarte do miocárdio, doença valvular ou insuficiência cardíaca congestiva, através da realização de um eletrocardiograma.

*Dores Músculo-Esqueléticas:* os sintomas dolorosos ósseos, articulares e/ou musculares podem estar presentes em pacientes tratados com bifosfonatos. Estes sintomas podem ser incapacitantes. O início dos sintomas pode ocorrer desde os primeiros dias até

meses ou anos após o início do tratamento. A interrupção do tratamento é geralmente suficiente para o desaparecimento dos sintomas.

*Gravidez e Lactação:* a segurança dos bifosfonatos na gravidez e lactação não foi estudada de forma satisfatória, uma vez que a maioria das pacientes tratadas são pós-menopáusicas; é por isso recomendável a sua interrupção 6 meses antes da gravidez.<sup>26</sup>

#### 4. Considerações Gerais e Conclusões

Os bifosfonatos constituem a primeira linha de tratamento em pacientes com osteoporose. A sua eficácia na redução do risco de fratura em doentes com osteoporose foi demonstrada em vários ensaios clínicos controlados, pelo aumento da densidade mineral óssea e pela diminuição da incidência de fraturas e subseqüentes morbidade e mortalidade. A monitorização dos marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo permite a obtenção de informação sobre o impacto dos bifosfonatos a nível da remodelação óssea.

As ferramentas de cálculo do risco de fratura osteoporótica num prazo de 10 anos (FRAX) podem revestir-se de grande utilidade na determinação da existência de indicação para tratamento com bifosfonatos.

Nos últimos anos, têm sido realizados estudos pré-clínicos e clínicos com vista à exploração de aplicações dos bifosfonatos em problemas de catabolismo ósseo encontrados em Ortopedia. Esses estudos sugerem que os bifosfonatos podem contribuir para melhores taxas de sucesso na reparação cirúrgica de fraturas, assim como para a redução de complicações na sequência de ATA e ATJ e manutenção de uma boa fixação da prótese.

A duração do tratamento de longa duração com bifosfonatos é uma questão controversa. As propriedades farmacocinéticas de distribuição seletiva e libertação morosa do tecido ósseo, são responsáveis pelo prolongamento da sua eficácia durante alguns anos após a cessação da terapêutica. Embora vários estudos sugiram a interrupção do tratamento ao final de 5 anos na maioria dos pacientes, permanecem as incertezas acerca da duração ótima de tratamento e da sua interrupção. De qualquer forma deve haver uma individualização da terapêutica, tendo em conta o risco de fratura de cada paciente e as características farmacológicas de cada bifosfonato.

O estabelecimento de um consenso e a elaboração de um algoritmo para a abordagem de pacientes osteoporóticos em função do risco de fratura, como aquele apresentado na Figura

2, permitiriam uma atuação mais coordenada e eficaz dos agentes e dos serviços de saúde com vista à prevenção de fraturas nestes doentes.

Os bifosfonatos são fármacos que apresentam um bom perfil de segurança, mas alguns doentes encontram-se em maior risco de aparecimento de complicações, nomeadamente pacientes oncológicos tratados com doses elevadas de bifosfonatos (osteonecrose dos maxilares) e pacientes com osteoporose submetidos a tratamento de longa duração (fraturas atípicas do fémur). Adicionalmente, os doentes podem apresentar fatores de risco que predispõem à ocorrência de efeitos indesejados, como a própria idade e comorbilidades associadas. A incidência de efeitos adversos é reduzida, mas já foram documentados efeitos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos, dispepsia, disfagia, esofagite,) e efeitos adversos oculares (conjuntivite, uveíte anterior, esclerite, entre outros). O risco de toxicidade renal não deve ser esquecido. A hipocalcemia é um efeito adverso mais comum em doentes com hipoparatiroidismo e défice de vitamina D. A resposta de fase aguda e as dores músculo-esqueléticas também são possíveis complicações associadas ao tratamento com bifosfonatos.

Tendo em conta a baixa incidência de osteonecrose dos maxilares e de fraturas atípicas do fémur em pacientes tratados com bifosfonatos e a redução do risco de fratura proporcionada por esta classe farmacêutica, a relação benefício-risco favorece claramente a sua utilização em pacientes com alto risco de fratura.

Em relação ao tratamento com bifosfonatos, podem identificar-se algumas áreas de interesse para as quais devem ser direcionadas investigações futuras, nomeadamente a duração ótima de tratamento e a eficácia da interrupção temporária da terapêutica na atenuação do risco de ocorrência de complicações associadas ao tratamento de longa duração, como a osteonecrose dos maxilares e as fraturas atípicas do fémur.

## Bibliografia

1. Weaver MJ, Miller MA, Vrahas MS. The Orthopaedic Implications of Diphosphonate Therapy. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgery* 2010;18:367-374.
2. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 49 (2011) 42–49.
3. Russel RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the Laboratory to the Clinic and Back Again. *Bone* Vol. 25, No. 1 July 1999:97–106.
4. Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work?. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 22, No. 5, 2008:pp. 831–847.
5. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, July 2012, 97(7):2272–2282.
6. Eastell R, Walsh JS, Watts NB, Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone* 49 (2011) 82–88.
7. Silva P, Judas F. O Papel do Osteoclasto na Fisiopatologia de Doenças do Aparelho Locomotor e na Condição de Alvo Terapêutico. Texto de apoio para os alunos do Mestrado Integrado em Medicina Disciplina de Ortopedia, Maio de 2013.
8. Johnson-Lynn SE, Francis R, McCaskie A. (iv) Osteoporosis treatments and their effect on fracture healing. *Current Orthopaedics* (2008) 22, 336-340.
9. Bilezikian JP. Efficacy of Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *The American Journal of Medicine* (2009) 122, S14–S21.
10. Proença A. *Ortopedia Traumatologia, Noções Essenciais*. 2nd ed. (2008) Imprensa da Universidade de Coimbra.

11. Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, Pape HC, Giannoudis PV. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: What is the evidence?. *Injury, International Journal of the Care of the Injured* (2008) 39, 384-394.
12. Amanat N, He LH, Swain MV, Little DG. The effect of zoledronic acid on the intrinsic material properties of healing bone: An indentation study. *Medical Engineering & Physics* 30 (2008) 843–847.
13. Wermelin K, Suska F, Tengvall P, Thomsen P, Aspenberg P. Stainless steel screws coated with bisphosphonates gave stronger fixation and more surrounding bone. *Histomorphometry in rats. Bone* 42 (2008) 365–371.
14. Nyman JS, Rodrigo JJ, Hazelwood SJ, Yeh OC, Martin RB. Predictions on Preserving Bone Mass in Knee Arthroplasty With Bisphosphonates. *The Journal of Arthroplasty* Vol. 21 No. 1, 2006, 106-113.
15. Scott DF, Woltz JN, Smith RR. Effect of Zoledronic Acid on Reducing Femoral Bone Mineral Density Loss following Total Hip Arthroplasty Preliminary Results of a Prospective Randomized Trial. *The Journal of Arthroplasty* 28 (2013) 671–675.
16. Thillemann TM, Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Soballe K. Postoperative use of bisphosphonates and risk of revision after primary total hip arthroplasty: A nationwide population-based study. *Bone* 46 (2010) 946–951.
17. Watts NB, Diab DL. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95 (2010): 1555–1565.
18. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy?. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Volume 78 – Number 9, 619-630, September 2011.
19. Watts NB, Diab DL. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95 (2010): 1555–1565.

20. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence e a multi-centre study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 39 (2011) 272-277.
21. Cavanna L, Berté R, Arcari A, Mordenti P, Pagani R, Vallisa D. Osteonecrosis of the jaw. A newly emerging site-specific osseous pathology in patients with cancer treated with bisphosphonates. Report of five cases and review of the literature. *European Journal of Internal Medicine* 18 (2007) 417–422.
22. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; 41: 1397–1403.
23. Lima e Sá C, Dias R, Fonseca F. Fraturas subtrocantéricas atípicas e tratamento prolongado com bifosfonatos: apresentação de caso clinic e revisão bibliográfica. *Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia*, 2012
24. Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Mesa-Ramos M. Atypical fractures associated with the long term use of bisphosphonates. The current situation. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología* 2011;55(5):392-404.
25. Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures. *Bone* 50 (2012) 1196–1200.
26. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Adverse effects of bisphosphonates. *Reumatología Clínica* 2011;7(3):189-197.
27. Pazianas M, Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone* 49 (2011) 103–110.