

“Avaliação do Risco-Benefício dos Bifosfonatos em Mulheres com Osteoporose da Pós- Menopausa”

Autor: Pedro Miguel Costa Ferreira Oliveira

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Telemóvel: 964595229

E-mail: pmig.oliv@gmail.com

Endereço: Rua Padre Adelino Oliveira, nº5, 6290-061 Gouveia

Resumo

A osteoporose da pós-menopausa é um problema *major* de saúde pública que pode afectar cerca de 20 % destas mulheres. A maioria destes casos carece de tratamento farmacológico, e os bifosfonatos são, actualmente, os agentes de primeira linha no tratamento deste distúrbio esquelético.

Este trabalho tem por objectivo proceder à avaliação do perfil risco-benefício dos bifosfonatos na terapêutica da osteoporose da pós-menopausa. Para isso, procedeu-se à análise de artigos científicos e de revisão acerca desta temática. Os artigos consultados foram publicados entre 2004-2010.

Os bifosfonatos são uma classe de fármacos, podendo ser agrupados em bifosfonatos não-aminados e aminados (alendronato, risendronato, ibandronato, pamidronato e ácido zolendróico). Apenas estes últimos têm interesse farmacológico e clínico, em virtude da sua maior potência relativa.

São fármacos cuja absorção gastrointestinal é muito reduzida; contudo, a biodisponibilidade após administração endovenosa é muito maior. São inibidores da actividade osteoclástica, actuando especificamente nestas células. Assim, ao reduzirem a reabsorção óssea, promovem o aumento subsequente da sua densidade mineral.

Segundo diversos estudos, os bifosfonatos previnem a perda de massa óssea, preservam a estrutura do osso, reduzem a sua fragilidade e o risco de fracturas. Revelaram-se mais eficazes que os restantes tratamentos alternativos para a osteoporose da pós-menopausa.

Estão disponíveis bifosfonatos orais (alendronato, risendronato e ibandronato) e endovenosos (ibandronato, pamidronato, ácido zolendróico). Existem formulações orais diárias, orais intermitentes e infusões endovenosas. Estas duas últimas formulações estão associadas a uma maior adesão a longo prazo e, por conseguinte, maior redução do risco de fracturas: associam

menor frequência das administrações, menor incómodo e menor incidência de efeitos secundários digestivos. São, portanto, os esquemas preferidos pelas doentes.

Apresentam alguns efeitos secundários, principalmente do foro gastrointestinal. Estes afectam negativamente a adesão ao tratamento, mas podem ser minimizados se administrados correctamente, ou optando pelos esquemas intermitentes ou endovenosos. A osteonecrose dos maxilares foi recentemente reconhecida como um efeito secundário dos bifosfonatos, e a relação de causa-efeito está bem estabelecida. É um efeito adverso grave que tem limitado a prescrição dos bifosfonatos a estas mulheres. Contudo, de uma forma geral, são fármacos seguros e bem tolerados.

São igualmente os agentes com a melhor relação custo-benefício.

Os bifosfonatos são geralmente os agentes terapêuticos de primeira linha para a maioria das mulheres em pós-menopausa com osteoporose, devido à sua elevada potência, eficácia, bom perfil de segurança e boa relação custo-benefício.

Palavras-Chave: alendronato; ácido zolendróico; bifosfonatos; ibandronato; osteoporose; osteoporose da pós-menopausa; pamidronato; risendronato

Abstract

Postmenopausal osteoporosis is a *major* public health problem. It affects 20 % of postmenopausal women. Most of these cases require pharmacological intervention, and bisphosphonates are now the primary agents for the treatment of this skeletal disorder.

This report aims to evaluate the risks and the benefits of bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. So, I analyzed scientific and revision articles concerned on this theme that were published between 2004 and 2010.

Bisphosphonates are drugs that can be classified in two distinct groups: non-nitrogen-containing bisphosphonates and nitrogen-containing bisphosphonates (alendronate, risendronate, ibandronate, pamidronate and zolendronic acid). Given the fact that the latter ones are more potent than the former, only nitrogen-containing bisphosphonates are used in clinical practice.

Their gastrointestinal absorption is very poor; however, their bioavailability, after intravenous administration, is very high. Bisphosphonates are potent osteoclasts inhibitors, reducing bone resorption, and increasing bone mineral density.

According to various studies, bisphosphonates prevent bone mass loss, preserve its structure and reduce the fracture risk in vertebral and non-vertebral sites. They are considered as the more efficient drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

There are oral bisphosphonates (alendronate, risendronate, ibandronate) and intravenous bisphosphonates (ibandronate, pamidronate, zolendronic acid). These drugs may be administrated in daily oral, intermittent oral and intermittent intravenous regimens. Intermittent regimens are more convenient for most of postmenopausal women than daily oral regimens: they require a less number of complex administrations and limit the risk of digestive adverse effects.

Bisphosphonates have some side effects; gastrointestinal adverse effects are the most common ones, and they reduce patient's adherence to the treatment. Nevertheless, their prevalence can be reduced if they are taken correctly, or eliminated if intravenous bisphosphonates are given. The osteonecrosis of the jaws is a well recognized adverse effect that was recently attributed to the use of these drugs. It's a severe undisable effect that has limited the prescription of bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. However, bisphosphonates are considered safe and well tolerated drugs.

They are the most cost-effective drugs for this disorder, providing the most benefit at the lowest cost.

Bisphosphonates are now a standard treatment for postmenopausal osteoporosis, due to their high potency, effectiveness, safety and good cost-effectiveness relation.

Key-words: alendronate; zoledronic acid; bisphosphonates; ibandronate; osteoporosis; postmenopausal osteoporosis; pamidronate; risendronate

Índice.....	Página
Resumo.....	2
Abstract.....	4
I. A Osteoporose da Pós-Menopausa: Considerações Gerais.....	8
II. Fisiopatologia da Osteoporose da Pós-Menopausa.....	11
III. Terapêutica da Osteoporose da Pós-Menopausa.....	14
- 1. Bifosfonatos.....	14
- 1.1. Estrutura Química dos Bifosfonatos.....	15
- 1.2. Classificação Bioquímica dos Bifosfonatos.....	15
- 1.3. Classificação dos Bifosfonatos Segundo a Eficácia.....	16
- 1.4. Farmacocinética.....	17
- 1.5. Farmacodinâmica.....	18
- 1.6. Efeitos Ósseos dos Bifosfonatos.....	19
- 1.7. Regimes Terapêuticos Disponíveis na Osteoporose da Pós-Menopausa.....	20
- 1.7.1. Alendronato.....	20
- 1.7.2. Risendronato.....	21
- 1.7.3. Ibandronato.....	21
- 1.7.4. Pamidronato.....	21
- 1.7.5. Ácido Zolendrónico.....	22
- 2. Terapêutica Hormonal de Substituição.....	22
- 3. Moduladores Selectivos dos Receptores de Estrogénio.....	23
- 4. Calcitonina.....	23
- 5. Ranelato de Estrôncio.....	24
- 6. Paratormona.....	24
IV. Efeitos Adversos dos Bifosfonatos.....	26
- 1. Distúrbios Gastrointestinais Associados ao Uso de Bifosfonatos.....	26

- 2. Bifosfonatos Orais e Cancro do Esófago.....	29
- 3. Nefrotoxicidade.....	31
- 4. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos.....	33
- 5. Reacção de Fase Aguda.....	39
- 6. Distúrbios Oculares.....	40
- 7. Dor Músculo-esquelética Severa.....	42
- 8. Fibrilhação Auricular.....	44
- 9. Fracturas Atípicas da Diáfise do Fémur e da Região Subtrocanteriana.....	47
- 10. Alterações do Metabolismo Fosfo-cálcico.....	49
V. Outras Questões Relevantes Sobre a Utilização dos Bifosfonatos na Terapêutica da Osteoporose da Pós-Menopausa.....	51
- 1. Adesão a Longo Prazo à Terapêutica da Osteoporose da Pós-Menopausa com Bifosfonatos.....	51
- 2. Duração Óptima do Tratamento da Osteoporose da Pós-Menopausa com Bifosfonatos.....	55
- 3. Relação Custo-Benefício dos Bifosfonatos em mulheres com Osteoporose da Pós-Menopausa.....	57
VI. Conclusões.....	59
VII. Bibliografia.....	64

I. A Osteoporose na Pós-Menopausa: Considerações Gerais

A osteoporose é um distúrbio sistémico do tecido ósseo caracterizado por uma diminuição generalizada da sua massa mineralizada (Anderson, 2007).

Por definição, um indivíduo sofre de osteoporose quando o valor do *score* T, medido através da densitometria óssea do rádio distal, vértebras ou fémur proximal, é inferior a -2,5 (Anderson, 2007). O *score* T descreve a diferença, medida em desvios-padrão, entre a densidade mineral óssea do doente em estudo e a densidade mineral óssea média dos jovens adultos saudáveis do mesmo sexo e raça, pois este é o período da vida em que é atingido o pico máximo da massa óssea mineralizada (Neves e Graça, 2009).

É a perda progressiva de massa óssea que, associada à desorganização tecidual, conduzem a fragilidade óssea, podendo culminar em fracturas patológicas. As fracturas patológicas e as suas sequelas são as complicações mais temidas desta patologia (Neves e Graça, 2009)).

As fracturas mais frequentes em indivíduos com osteoporose são as ocorridas ao nível do punho, das vértebras e do colo do fémur. São, de uma forma geral, fracturas de baixo impacto ou espontâneas (Anderson, 2007).

Habitualmente, as fracturas do punho (na maior parte dos casos são as fracturas de Colles) são extremamente dolorosas, sendo o seu diagnóstico rápido e fácil. São mais frequentes nas mulheres em perimenopausa (Neves e Graça, 2009). A sua ocorrência deve alertar o clínico assistente para a possibilidade de osteoporose subjacente e, portanto, da necessidade da avaliação posterior da doente (Anderson, 2007).

As fracturas vertebrais são mais prevalentes que as fracturas do punho. Ocorrem mais frequentemente ao nível de D10 e L1. Podem ocasionar dor e/ou incapacidade aguda, ou evoluir de forma silenciosa, condicionando dor lombar crónica, incapacidades várias, deformidades da coluna, entre outras (Parvez, 2004).

As fracturas do colo do fémur são as mais temidas, devido à elevada morbimortalidade de que fazem acompanhar, acarretando enormes custos sócio-económicos. Cerca de 20 % destes doentes falecem dentro de um ano após a ocorrência da fractura, na sequência das complicações subjacentes à imobilização prolongada. Nos restantes, a grande maioria (60 %) não recupera o nível funcional que tinha antes da fractura. A sua incidência aumenta exponencialmente com a idade, sendo que metade de todas estas fracturas ocorre após os 80-85 anos. Este tipo de fracturas é o que mais relação tem com a diminuição da densidade mineral óssea, comparativamente com as outras localizações. As fracturas do colo do fémur são as mais frequentes em mulheres caucasianas (Neves e Graça, 2009).

A osteoporose pode ser classificada em dois grandes grupos: primária (osteoporose tipo 1 ou da pós-menopausa, e tipo 2 ou senil) e secundária (Neves e Graça, 2009). A osteoporose da pós-menopausa constitui a forma mais prevalente de osteoporose primária, podendo atingir cerca de 20% da população mundial feminina em pós-menopausa (Anderson (2007).

A osteoporose da pós-menopausa é o resultado da deficiência em estrogénios, apesar de existirem outros factores adicionais, nomeadamente o património genético, estilo de vida, hábitos nutricionais, deficiente pico de massa óssea nas jovens, medicação efectuada, entre outros (Sipos *et al.*, 2008).

A osteoporose senil afecta ambos os sexos e é o resultado das alterações na remodelação óssea, défices nutritivos e activação do metabolismo das paratiróides que acompanham naturalmente o processo de envelhecimento (Tosteson *et al.*, 2008).

A osteoporose secundária está associada a outros factores que interferem com o normal metabolismo do tecido ósseo, e que são apresentados na tabela abaixo representada (Anderson, 2007).

Pela sua elevada prevalência, complicações e sequelas, a osteoporose em mulheres no período pós-menopausa é um problema *major* de saúde pública, o que reforça a necessidade da eliminação dos factores de risco, prevenção e tratamento eficazes (Neves e Graça, 2009).

Tabela 1: Factores de Risco Associados ao Desenvolvimento de Osteoporose.

Corticoterapia sistémica crónica
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Fármacos (diuréticos da ansa, heparina, fenitoína, fenobarbital, inibidores da aromatase)
Hipercalciúria
Síndromes de Mal-absorção
Insuficiência Renal Crónica
Artrite Reumatóide
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
Alcoolismo/Doença hepática crónica
Transplantação

II. Fisiopatologia da Osteoporose da Pós-Menopausa

A osteoporose da pós-menopausa desenvolve-se em duas grandes etapas: a fase transitória e a fase lenta (Sipos *et al.*, 2008).

A fase transitória decorre nos primeiros 5-10 anos pós-menopausa e corresponde ao período de tempo em que se registam perdas mais rápidas e acentuadas de massa óssea, variando entre 2 a 3 % por ano. Durante esta etapa, o tecido ósseo esponjoso é mais afectado que o compacto (Sipos *et al.*, 2008).

A fase lenta segue-se à fase transitória e caracteriza-se pela estabilização da perda de massa óssea para valores compreendidos entre 0,3 a 1% por ano, ou seja, para valores muito próximos aos registados em homens da mesma idade. Na fase lenta, ocorre afecção do osso esponjoso e compacto de uma forma muito semelhante (Sipos *et al.*, 2008).

Para compreender a fisiopatologia da osteoporose da pós-menopausa, é necessário ter presente que a remodelação óssea resulta do equilíbrio entre a acção osteoblástica (responsável pela formação de osso) e osteoclástica (reabsorção do osso existente).

Como já foi supracitado, a osteoporose da pós-menopausa resulta principalmente da deficiência natural em estrogénios. A diminuição dos níveis séricos dos estrogénios repercute-se no metabolismo do tecido ósseo, alterando o equilíbrio entre a osteogénese e a osteoclastogénese a favor desta última (Neves e Graça, 2009).

Os estrogénios têm acção a nível do osso (directa e indirecta) e de tecidos extra-ósseos, que contribuem para a manutenção da homeostase do tecido ósseo (Sipos *et al.*, 2008).

A acção óssea directa dos estrogénios é o resultado da acção que estes desempenham ao nível dos seus receptores presentes nos osteoblastos e osteoclastos. O hipostrogenismo pós-menopausa está associado ao aumento dos níveis de RANKL (Receptor Activator of Nuclear

factor-kb Ligand), que estimula a actividade osteoclástica, e diminuição da produção de osteoprotegerina (antagonista da acção osteoclastogénica do RANKL) (Sipos *et al.*, 2008)).

A acção óssea indirecta dos estrogénios é imunologicamente mediada. De facto, estudos recentes efectuados no âmbito da osteoimunologia (ciência que analisa as interacções entre o tecido ósseo e sistema imunitário) demonstraram níveis elevados de diversos mediadores inflamatórios (nomeadamente a IL-1 e IL-6, TNF-a e prostaglandina E2) em mulheres com osteoporose da pós-menopausa. Deste modo, a osteoimunologia corrobora a hipótese de que a carência em estrogénios contribui para o desenvolvimento de um estado pró-inflamatório sistémico progressivo associado à osteoporose (Sipos *et al.*, 2008).

A diminuição dos níveis séricos de estrogénios resulta no aumento da produção de IL-7, activando os linfócitos T. Por seu lado, estas células segregam TNF-a e IFN-g. O IFN será o responsável pela estimulação continuada dos linfócitos T, que produzem agora RANKL e TNF-a. Como já foi referido, estes mediadores são potentes factores osteoclastogénicos (Sipos *et al.*, 2008).

Em suma, os linfócitos T contribuem sobremaneira para a patogenia da osteoporose pós-menopausa, criando um estado pró-inflamatório muito associado ao envelhecimento, sendo este comumente designado de “inflammaging” (Sipos *et al.*, 2008).

As consequências extra-ósseas da deficiência estrogénica são resultantes principalmente do aumento da excreção renal de cálcio e da diminuição da sua absorção intestinal. Além disso, estes factores condicionam o aumento da secreção da paratormona, responsável por uma maior reabsorção óssea (Sipos *et al.*, 2008).

Por fim, as mulheres em pós-menopausa apresentam ainda uma deficiência em vitamina D, devido a alterações do seu metabolismo que ocorrem naturalmente a par do envelhecimento humano (Sipos *et al.*, 2008).

Convém ainda referir que a susceptibilidade individual para o desenvolvimento de osteoporose, incluindo a osteoporose da pós-menopausa, é influenciada por muitos outros factores: genética, densidade mineral óssea acumulada ao longo da vida, nível de actividade física, ingestão dietética de cálcio e vitamina D, hábitos tabágicos e etílicos, medicação efectuada, entre outros (Parvez, 2004).

III. Terapêutica da Osteoporose da Pós-Menopausa

Salvo algumas exceções, todas as mulheres com osteoporose da pós-menopausa estabelecida (diagnóstico baseado nos valores da densitometria óssea ou após fracturas patológicas) beneficiam de terapêutica farmacológica adequada, devendo esta ser complementada com medidas higiêno-dietéticas. Contudo, a instituição de tratamento depende da conjugação de diversos factores, incluindo a idade da paciente, o valor do *score* T, história de fracturas prévias, presença de factores de risco adicionais para perda de massa óssea (Saag, 2009).

As principais contra-indicações para a instituição de terapêutica anti-osteoporótica são: mulheres idosas incapazes de deambulação; mulheres cuja esperança média de vida seja inferior a um ano e mulheres incapazes de aderir a um regime terapêutico seguro (Saag, 2009).

De uma forma geral, os fármacos utilizados no tratamento da osteoporose da pós-menopausa são agrupados em duas categorias diferentes: agentes inibidores da reabsorção óssea (estrogénios, bifosfonatos, moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios, calcitonina, ranelato de estrôncio) e agentes anabólicos ou estimuladores da formação óssea (paratormona recombinante ou teriparatide e ranelato de estrôncio). Independentemente da terapêutica prescrita, esta deverá ser complementada com cálcio (1200-1500 mg/dia) e vitamina D (400-600 UI/dia) (Saag, 2009).

1. Bifosfonatos

Os bifosfonatos são os agentes farmacológicos mais potentes da reabsorção óssea (Kleerekoper e Gold, 2008). Desde que foram aprovados para o tratamento e prevenção da osteoporose da pós-menopausa, em meados dos anos 90, tornaram-se a terapêutica farmacológica de primeira linha para esta afecção (Reid, 2006; Drake *et al.*, 2008).

De facto, os bifosfonatos são os fármacos mais prescritos e usados para o tratamento e prevenção da osteoporose da pós-menopausa, embora o seu leque de indicações terapêuticas seja muito mais amplo. São usados em diversos distúrbios mediados pela acção osteoclástica: doença óssea de Paget, miosite ossificante progressiva, ossificação ectópica, mieloma múltiplo, metastases ósseas, e estados hipercalcémicos (Drake *et al.*, 2008). Estas indicações terapêuticas relacionam-se com o facto de os bifosfonatos serem potentes inibidores da actividade osteoclástica, restabelecendo o equilíbrio entre reabsorção e formação ósseas.

1.1. Estrutura Química dos Bifosfonatos

São análogos sintéticos estáveis derivados do pirofosfato inorgânico. Possuem um núcleo constituído por um átomo central de carbono, não hidrolisável, ao qual se ligam duas cadeias de fosfato laterais. As cadeias de fosfato, devido às suas cargas eléctricas negativas, apresentam uma elevada afinidade pelos cristais de hidroxiapatite presentes no tecido ósseo (Reid, 2006; Drake *et al.*, 2008).

Ao átomo de carbono está unido um grupo hidroxilo (posição R1). O grupo hidroxilo é responsável por aumentar a capacidade do bifosfonato se ligar ao cálcio presente no osso (Drake *et al.*, 2008).

Existe ainda um grupo radical que se liga ao átomo central de carbono na posição R2 (grupo amina), sendo este o principal determinante da capacidade do bifosfonato em inibir a reabsorção óssea. É a presença deste grupo amina que permite fazer a diferenciação entre bifosfonatos aminados e não aminados. Os bifosfonatos aminados são os mais eficazes, sendo a sua capacidade em inibir a reabsorção óssea cerca de 10-10000 vezes superior à dos bifosfonatos não aminados (Kennel e Drake, 2009).

1.2. Classificação Bioquímica dos Bifosfonatos

Bifosfonatos sem grupo amina (ou de primeira geração): etidronato, clodronato e tiludronato (Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009).

Bifosfonatos com grupos amina (ou de última geração): alendronato, risendronato, ibandronato, pamidronato e ácido zolendróico (Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009).

1.3. Classificação segundo a Eficácia

Bifosfonatos de primeira geração: etidronato, clodronato e tiludronato. São os bifosfonatos que apresentam a menor capacidade em inibir a reabsorção óssea (Vassiliou *et al.*, 2010).

Bifosfonatos de segunda geração: pamidronato e ibandronato. Apresentam um grau de eficácia intermédio entre os bifosfonatos de primeira e terceira geração (Vassiliou *et al.*, 2010).

Bifosfonatos de terceira geração: alendronato, risendronato e ácido zolendróico. São os mais eficazes de todos (Vassiliou *et al.*, 2010).

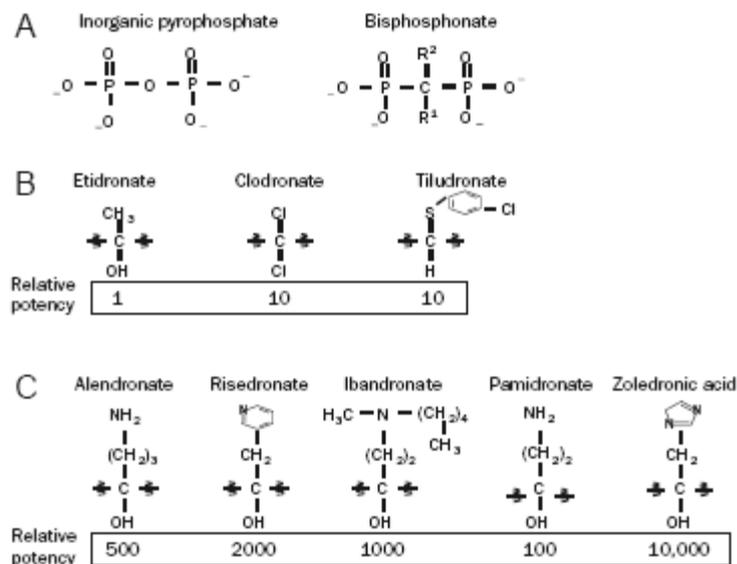


Figura 1: Estrutura química e potência relativa dos diferentes bifosfonatos (Drake et al., 2008)

1.4. Farmacocinética

Os bifosfonatos podem ser administrados por via oral ou por via endovenosa. São fármacos fortemente hidrofílicos (Kennel e Drake, 2009). Sob condições ideais, apenas 1% da dose de bifosfonato administrado oralmente sofre absorção intestinal, sendo esta reduzida ou nula se a toma do fármaco for efectuada concomitantemente com alimentos sólidos (Carmona e Adachi, 2009). Até cerca de 50% da dose de fármaco absorvida ou administrada parentericamente é rapidamente captada pelo tecido ósseo. A restante dose que não é captada pelo osso é excretada pelos rins sem sofrer qualquer tipo de metabolização (Kennel e Drake, 2009).

Os bifosfonatos ligam-se preferencialmente à superfície do osso que está a sofrer remodelação, sendo rapidamente incorporados pelos osteoclastos activos, local onde desempenham as suas acções farmacológicas inibitórias da reabsorção óssea (McClung, 2006). Contudo, estudos recentes sugerem a ocorrência de deposição de bifosfonatos em superfícies ósseas inactivas, embora em muito menor escala (Reid, 2006).

A sua semi-vida em circulação é muito curta, sendo em média de 6-10 horas. Pelo contrário, os bifosfonatos apresentam uma semi-vida muito prolongada no interior do tecido ósseo, podendo atingir os dez anos: à medida que novo osso é produzido, o fármaco previamente depositado é “sepultado” no interior da matriz calcificada, tornando-se incapaz de influenciar o processo contínuo de remodelação óssea. Contudo, quando a matriz é reabsorvida, o fármaco acumulado tornar-se-á novamente disponível para afectar a actividade de novos osteoclastos; tal facto permite perpetuar e prolongar a sua actividade inibitória. Esta particularidade farmacocinética é provavelmente a responsável por alguns dos efeitos secundários dos bifosfonatos, como será descrito adiante (Neves e Graça, 2009).

Além disso, foi sugerido recentemente que os bifosfonatos inibem também a apoptose dos osteoblastos, embora a importância clínico-farmacológica relativa desta função ainda seja desconhecida (Curtis *et al.*, 2009)

1.5. Farmacodinâmica

Os mecanismos de ação são diferentes entre os bifosfonatos aminados e não aminados.

Os bifosfonatos não aminados ou de primeira geração inibem o processo de reabsorção óssea através da produção de um produto tóxico análogo da adenosina trifosfato; este produto interfere com a função mitocondrial dos osteoclastos, induzindo a sua apoptose (Drake *et al.*, 2008).

Os bifosfonatos aminados provocam a apoptose dos osteoclastos através de um mecanismo distinto. Estes agentes ligam-se e inibem a enzima farnesil difosfato sintetase, que está envolvida nos processos finais da biossíntese do colesterol. A inibição da farnesil difosfato sintetase altera o recrutamento e diferenciação de precursores dos osteoclastos, culminando na sua apoptose (McClung, 2006).

De uma forma geral, os bifosfonatos não aminados são muito menos potentes que aqueles que contêm grupos amina, sendo a sua utilização clínica reduzida ou inexistente. Pelo contrário, os bifosfonatos de segunda ou terceira geração são extremamente potentes e, apesar de algumas variações interindividuais de eficácia, resultantes sobretudo de diferenças estruturais das cadeias laterais, todos eles se revelaram eficazes em termos clínicos (Drake *et al.*, 2008).

A tabela abaixo representada permite estabelecer uma comparação entre as eficácias dos diferentes bifosfonatos (Vassiliou *et al.*, 2010).

Tabela 2: Eficácia Relativa dos Diferentes Bifosfonatos.

Bifosfonatos	Etidronato	1
Não Aminados	Clodronato	10
	Tiludronato	10
Bifosfonatos Aminados	Alendronato	500
	Risendronato	2000
	Ibandronato	1000
	Pamidronato	100
	Ácido Zolendróico	10000

1.6. Efeitos Ósseos dos Bifosfonatos

Estes fármacos são responsáveis pelo conjunto seguinte de alterações ósseas (McClung, 2006):

- redução em 50% dos níveis dos marcadores de reabsorção óssea, ao fim de um mês de tratamento;
- redução dos níveis dos marcadores de reabsorção óssea para os níveis mais baixos, ao fim de 3 meses de terapêutica;
- redução lenta da formação óssea, atingindo um nível estável após 6 a 12 meses de tratamento;
- redução da remodelação óssea para níveis semelhantes aos registados em adultos jovens saudáveis;
- aumento modesto da densidade mineral óssea global (2-6%) durante o primeiro ano de tratamento;
- obtenção da densidade mineral óssea máxima no fémur proximal após dois anos a administração do bifosfonato;

- ao nível das vértebras lombares, a densidade mineral óssea aumenta progressivamente com o tratamento (por um período superior a dois anos);
- em doentes osteoporóticos, a terapêutica com bifosfonatos resulta numa redução muito significativa da incidência de fracturas vertebrais e extra-vertebrais;
- a protecção conferida contra as fracturas ocorre poucos meses após instituição correcta da terapêutica, sendo mantida durante vários anos;
- redução dos risco de fractura devido à diminuição dos locais de remodelação óssea, aumento da densidade mineral óssea e preservação da estrutura do osso.

1.5. Regimes Terapêuticos Disponíveis na Osteoporose Pós-Menopausa

1.5.1. Alendronato

É um bifosfonato aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa. Actualmente, apenas está disponível em formulações orais.

O regime terapêutico prescrito para tratamento da osteoporose pós-menopausa é de 10 mg/dia ou 70 mg/semana (ambos os esquemas revelaram eficácias clínicas muito semelhantes). Em mulheres com fracturas vertebrais pré-existent, o alendronato reduziu a incidência de fracturas do colo do fémur, vertebrais e do punho em cerca de 50%, e em cerca de 90% em relação às fracturas vertebrais múltiplas. Em mulheres em pós-menopausa com osteoporose mas sem antecedentes de fracturas prévias, o risco de fractura vertebral foi reduzido em cerca de 44% após 4 anos de tratamento.

Relativamente à prevenção da osteoporose da pós-menopausa, o regime farmacológico adoptado é de 5 mg/dia ou 35 mg/semana, sendo necessário realçar que estes esquemas não demonstraram qualquer eficácia na redução do risco de fractura, apenas na prevenção da perda de massa óssea (McClung (2006)).

1.5.2. Risendronato

É um fármaco igualmente aprovado e comercializado para prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa. Tal como o alendronato, apenas está disponível em formulações orais.

Os regimes terapêuticos para tratamento e prevenção da osteoporose da pós-menopausa são os seguintes, apresentando todos níveis de eficácia muito semelhantes: 5 mg/dia, 35 mg/semana, 75 mg em dois dias consecutivos/mensal, e 150 mg/mês. Após 3 anos de tratamento, foram registados aumentos de 5,4 % na densidade mineral óssea da coluna lombar e de 1,6 % no colo do fémur. O risco de fracturas vertebrais foi reduzido em cerca de 41-49 % e 33-39 % em fracturas extra-vertebrais (McClung, 2006).

1.5.3. Ibandronato

Está disponível em formulações orais e endovenosas.

No que diz respeito aos esquemas para tratamento da osteoporose da pós-menopausa, estão descritos três regimes alternativos: 2,5 mg/dia (oral), 150 mg/mês (oral) e 3 mg de 3-3 meses (via endovenosa).

Para prevenção da osteoporose da pós-menopausa, é possível optar entre 2,5 mg/dia (oral) e 150 mg/1 vez mensal (oral) (McClung, 2006).

Após 3 anos de tratamento, são registados aumentos da densidade mineral óssea vertebral de 6,5 % e 3,4 % no colo do fémur. A incidência de novas fracturas vertebrais foi reduzida em cerca de 51 %, não tendo sido registados efeitos relativamente às fracturas extra-vertebrais.

Em suma, o papel do ibandronato na prevenção das fracturas extra-vertebrais é reduzido (Derman *et al.*, 2009; Pazianas *et al.*, 2010).

1.5.4. Pamidronato

É um bifosfonato recente e pode ser utilizado em mulheres com osteoporose da pós-menopausa. Apenas está disponível em formulações endovenosas.

Neste grupo de mulheres, o pamidronato é administrado trimestralmente, numa infusão de 30 mg.

Promove um aumento da densidade mineral óssea em cerca de 7,0 %, ao fim de um ano de tratamento, quando comparado com o placebo (Vujasinovic-Supar *et al.*, 2004; McClung, 2006; Hernandez *et al.*, 2010).

1.5.5. Ácido zolendróico

É o bifosfonato mais potente e apenas está disponível em formulação parentérica (endovenosa). Foi recentemente aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopausa. É administrado apenas uma vez por ano através de uma infusão de 5 mg.

Após efectuado um ciclo de tratamento de 3 anos, o ácido zolendróico reduz o risco de fractura vertebral em cerca de 70 % e o risco de fractura do colo do fémur em aproximadamente 41 %.

Promove aumento da densidade mineral óssea no colo do fémur (6,0 %) e coluna lombar (6,7 %). (Carmona e Adachi, 2009).

2. Terapêutica Hormonal de Substituição

A terapêutica hormonal de substituição (estrogénios e/ou progestativos) foi, durante muitos anos, a terapêutica de primeira linha na prevenção da osteoporose da pós-menopausa. Diversos estudos demonstraram uma redução do risco de fracturas de 25 a 70 %, durante o tratamento com estrogénios (Saag, 2000).

Contudo, investigações recentes demonstraram um risco acrescido de fenómenos tromboembólicos, cancro da mama e do endométrio em mulheres submetidas a terapêutica hormonal de substituição (Parvez, 2004).

Sendo assim, a terapêutica hormonal de substituição está apenas reservada para prevenção da osteoporose da pós-menopausa em mulheres que apresentem concomitantemente sintomatologia vaso-motora e sem factores de risco acrescidos para tromboembolismo, cancro da mama e do endométrio (Pazianas *et al.*, 2010).

3. Moduladores Selectivos dos Receptores dos Estrogénios

São agentes sintéticos que actuam como agonistas dos estrogénios ao nível dos seus receptores ósseos e cardiovasculares e como antagonistas ao nível dos seus receptores mamários e endometriais. São exemplos o raloxifeno e o tamoxifeno (Pazianas *et al.*, 2010).

O raloxifeno apresenta demonstrada eficácia na prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa, aumentando a densidade mineral óssea na coluna vertebral, colo do fémur e rádio. Reduz o risco de fracturas em cerca de 30 %. Contudo, é menos eficaz que a terapêutica hormonal de substituição e bifosfonatos (Saag, 2009).

À semelhança dos estrogénios, aumenta o risco de fenómenos tromboembólicos; porém, não aumenta o risco de cancro da mama e do endométrio, não melhora a sintomatologia vaso-motora e pode exacerbar os afrontamentos (Parvez, 2004).

Em suma, os moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios estão indicados para prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa em mulheres sem sintomatologia vaso-motora e que apresentem factores de risco acrescidos para cancro da mama e do endométrio (Parvez, 2004).

4. Calcitonina

A calcitonina é uma hormona produzida pelas paratiróides e apresenta uma função inibidora da actividade osteoclástica. Está disponível em formulações injectáveis e em *sprays* intranasais (Saag, 2009).

É utilizada para o tratamento e prevenção da osteoporose da pós-menopausa. A sua aplicação promove o aumento da massa óssea mineralizada a nível vertebral mas não ao nível do colo do fémur e outras localizações extra-vertebrais. Regista-se uma redução do risco de fracturas vertebrais de cerca de 33 % (Anderson, 2007).

A calcitonina intra-nasal é bem tolerada, mas pode provocar rinite e/ou congestão nasal. Quando administrada parentericamente, pode ocasionar cefaleias, rubor facial, náuseas e diarreia. Independentemente da via de administração, a terapêutica prolongada com a calcitonina poderá levar à formação de anticorpos anti-calcitonina e, subsequentemente, a uma diminuição da sua eficácia (Anderson, 2007).

A calcitonina é actualmente um fármaco de segunda linha na prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa (Anderson, 2007; Saag, 2009).

5. Ranelato de Estrôncio

É um agente com função dupla, pois promove a formação de nova massa óssea e inibe a reabsorção do tecido ósseo pré-existente.

Segundo diversos estudos efectuados, o ranelato de estrôncio pode ser utilizado na prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa (Saag, 2009).

6. Paratormona

É uma hormona segregada pelas paratiróides e que desempenha uma actividade osteoclástica. Porém, quando análogos sintéticos da paratormona (teriparatide) são administrados

intermitentemente por via exógena, ocorre formação de tecido ósseo ao invés da sua reabsorção.

O teriparatide diminui significativamente o risco de fracturas vertebrais e extra-vertebrais em cerca de 65 %. É administrado por via subcutânea. Os principais efeitos adversos são ligeiros: hipercalcemia assintomática, náuseas e cefaleias.

Está aprovado para tratamento da ostoporose da pós-menopausa, sobretudo em doentes que sofreram fracturas patológicas e que estavam a efectuar tratamento com outros fármacos anti-osteoporóticos, ou quando apresentam intolerância aos bifosfonatos (Saag, 2009).

IV. Efeitos Adversos dos Bifosfonatos

1. Distúrbios Gastrointestinais Associados ao Uso de Bifosfonatos

Os distúrbios gastrointestinais são os efeitos adversos mais frequentemente atribuídos ao uso dos bifosfonatos orais. De facto, são de tal forma prevalentes que, segundo diversos estudos, afectam cerca de 20-30% das mulheres com osteoporose da pós-menopausa submetidas a tratamento com bifosfonatos orais (McClung, 2006).

Este conjunto de perturbações pode assumir diversas formas clínicas, estando, contudo, preferencialmente localizadas ao tracto gastrointestinal superior: náuseas, vómitos, dispepsia, pirose, dor abdominal, precordialgia e epigastralgia. As principais complicações associadas ao uso de bifosfonatos orais são: ulceração e perfuração gastro-esofágica, hemorragia digestiva (alta ou baixa), manifestações decorrentes de estenoses esofágicas (disfagia, odinofagia, regurgitação, infecção esofágica, pneumonias de aspiração), esófago de Barrett e, possivelmente, adenocarcinoma esofágico (Anderson, 2007).

Os distúrbios gastrointestinais secundários ao uso de bifosfonatos surgem habitualmente nas primeiras semanas de tratamento e não tendem a atenuar-se com as administrações consecutivas (McClung, 2006).

Por vezes, a interpretação da semiologia digestiva referida pelas doentes e o estabelecimento de uma relação de causa-efeito entre bifosfonatos orais e distúrbios gastro-intestinais é complexa; esta dificuldade decorre da elevada prevalência de perturbações digestivas na população mais envelhecida (Kennel e Drake, 2009).

As manifestações digestivas associadas ao uso destes fármacos são efeitos indesejáveis há muito reconhecidos e são uma consequência inevitável da sua utilização: resultam de um processo contínuo de irritação química da mucosa gástrica e esofágica – gastrite e esofagite químicas.

A gastrite e a esofagite químicas ocorrem devido à exposição directa da mucosa gastro-esofágica ao fármaco, que é um agente irritante tóxico. Contudo, a esofagite requer também um microambiente ácido, pelo que qualquer condição que ocasione refluxo gastro-esofágico propicia a irritação da mucosa esofágica (McClung, 2006).

Porém, estes efeitos adversos podem ser minimizados ou mesmo eliminados através do seguimento, por parte destas doentes, das instruções alusivas à correcta administração oral do fármaco. Estes procedimentos têm como objectivo a redução do tempo de contacto entre a mucosa gastro-esofágica e o fármaco e são os a seguir discriminados: a doente deve permanecer de pé pelo menos 30 minutos após a ingestão do fármaco, e esta deve ser acompanhada da ingestão de grandes quantidades de água. Estas mulheres são também aconselhadas a suspender a terapêutica logo que surjam perturbações digestivas (Drake *et al.*, 2008; Demontiero e Duque, 2009; Recker *et al.*, 2009).

Além disso, as doentes relatam uma melhoria das suas manifestações digestivas quando sujeitas a tratamento com bifosfonatos orais semanais ou mensais. Ao que tudo indica, um menor número de administrações orais permite a regeneração da mucosa gastro-esofágica no intervalo das doses (Demontiero e Duque, 2009). Desta maneira, os regimes terapêuticos com bifosfonatos orais semanais ou mensais apresentam uma melhor tolerabilidade gastrointestinal. São, assim, um factor importante na adesão a longo prazo à terapêutica anti-osteoporótica e, por conseguinte, no aumento da sua eficácia e consequente diminuição do risco de fracturas (Recker *et al.*, 2009). Porém, também estes regimes devem obedecer às mesmas orientações relativas à correcta administração oral do fármaco, à semelhança dos regimes diários de bifosfonatos.

Por seu lado, os bifosfonatos endovenosos são destituídos de quaisquer efeitos adversos digestivos.

Pelo que atrás foi referido, os bifosfonatos orais estão contra-indicados no conjunto seguinte de situações clínicas (Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009; Pazianas *et al.*, 2010):

- doentes incapazes de permanecer de pé após a ingestão do fármaco;
- distúrbios da motilidade esofágica;
- estenoses esofágicas;
- hérnia do hiato esofágico;
- doença do refluxo gastro-esofágico não farmacologicamente controlada;
- úlcera gastro-duodenal activa;
- elevado consumo de Anti-Inflamatórios Não Esteróides;
- varizes esofágicas;
- esófago de Barrett;

A utilização de bifosfonatos orais em mulheres portadoras daquela(s) patologias aumenta a frequência e gravidade das manifestações digestivas e das suas complicações; por conseguinte, ocorre a diminuição da adesão ao tratamento e aumento do risco de fractura.

Nas situações clínicas supracitadas, os bifosfonatos endovenosos apresentam uma melhor relação risco-benefício que os bifosfonatos orais, devendo ser, por isso, usados preferencialmente nas mulheres com osteoporose da pós-menopausa portadoras daquelas condições. São também utilizados com alternativa aos bifosfonatos orais em mulheres que não toleram os seus efeitos adversos gastrointestinais (Drake *et al.*, 2008).

2. Bifosfonatos Oraís e Cancro do Esófago

De acordo com um estudo de casos levado a cabo pela FDA (Food and Drug Administration), nos Estados Unidos foram registados, entre 1995 e 2008, 23 casos de adenocarcinoma esofágico em mulheres às quais foi administrado alendronato (Kennel e Drake, 2009; Pazianas *et al.*, 2010).

Outros estudos de casos efectuados na Europa e no Japão relataram a ocorrência de 31 casos de cancro do esófago em mulheres que tomaram alendronato, risendronato e ibandronato.

Para estabelecer uma relação de causa-efeito entre a utilização de bifosfonatos orais e o desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico, vários investigadores procederam à análise de uma base de dados dinamarquesa, e criaram dois grupos distintos: um primeiro grupo de 13678 pessoas que sofreram fracturas e que foram tratadas posteriormente com bifosfonatos, e um segundo grupo (grupo-controlo) de 27356 doentes que também tiveram fracturas mas que não foram tratadas com estes fármacos (Pazianas *et al.*, 2010). Ambos os grupos eram muito similares no que diz respeito à idade, sexo, e tipo de fracturas sofridas. Após análise estatística dos dados, os autores concluíram que o risco de cancro do esófago e do estômago era significativamente menor no grupo de doentes que tomou bifosfonatos, em comparação com o grupo-controlo. Assim, os autores deste estudo afirmam que o estabelecimento da associação de causa-efeito entre bifosfonatos orais e cancro do esófago, com base em dados colhidos em estudos de casos, é falaciosa, não tendo sido demonstrada em investigações epidemiológicas em maior escala. Não foi também determinado um mecanismo fisiopatológico plausível alusivo à possível carcinogénese do esófago mediada pelos bifosfonatos orais (Pazianas *et al.*, 2010).

Contudo, as orientações mais recentes são consensuais ao afirmarem que os bifosfonatos orais estão contra-indicados em doentes com esófago de Barrett (que predispõe ao adenocarcinoma

esofágico), pelo risco acrescido de desenvolvimento deste tipo de neoplasia (Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009).

3. Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade é também um efeito secundário adverso atribuível ao uso dos bifosfonatos. Contudo, os mecanismos através dos quais estes fármacos podem causar lesão renal permanecem ainda desconhecidos. Inicialmente, ter-se-á colocado a hipótese de que a nefrotoxicidade seria resultante da elevada afinidade que os bifosfonatos apresentam em relação aos iões de cálcio, ocorrendo a formação de complexos solúveis e insolúveis. Por sua vez, estes complexos reagiam com outros iões metálicos e originavam grandes agregados inorgânicos que sofriam deposição posterior a nível renal. Esta hipótese não foi, porém, corroborada pelos estudos de investigação (Papapetrou, 2009).

As lesões renais produzidas pelos bifosfonatos podem pertencer a dois grandes padrões histológicos, existindo ou não em concomitância: necrose tubular aguda e glomerulosclerose focal segmentar (Papapetrou, 2009).

Clinicamente, as lesões renais secundárias aos bifosfonatos podem ocasionar quadros de insuficiência renal aguda.

Habitualmente, a nefrotoxicidade surge no contexto da administração endovenosa de bifosfonatos (ibandronato, pamidronato e ácido zolendróico). Outros factores reconhecidos que poderão propiciar a ocorrência de danos renais são: elevadas doses de fármaco, infusões muito rápidas, intervalo entre doses inferior ao tempo recomendado e a dose total de fármaco administrado durante tratamentos de longa duração.

As lesões renais ainda não foram demonstradas para os bifosfonatos orais, quando estes são administrados segundo as recomendações médicas (Papapetrou, 2009; Pazianas *et al.*, 2010).

A nefrotoxicidade induzida pelos bifosfonatos é agravada na presença de outros factores que curse com deterioração renal: nefropatia pré-existente, hipercalcemia, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, neoplasias malignas, idade avançada, quimioterapia e tratamento prévio com bifosfonatos. Nas doentes com osteoporose da pós-menopausa e que apresentem alguma

das condições atrás enunciadas, as doses de fármaco endovenosas deverão ser adaptadas à sua função renal, pois a sua acumulação local poderá culminar na rápida deterioração deste órgão (Pazianas *et al.*, 2010). Nas doentes com osteoporose da pós-menopausa, sendo ou não portadoras de algum grau de insuficiência renal, o risco de nefrotoxicidade será diminuído se os tempos de infusão dos bifosfonatos endovenosos forem prolongados (Pazianas *et al.*, 2010).

Sendo assim, os bifosfonatos endovenosos estão contra-indicados em doentes cuja *clearance* da creatinina seja inferior a 30 mL/min, ou seja, portadores de insuficiência renal de grau IV ou V, pelo perigo de rápida perda da função renal e “pela ausência de experiência clínica suficiente” (pois estes doentes são excluídos dos estudos de investigação) (Drake *et al.*, 2008; Papapetrou, 2009; Pazianas *et al.*, 2010). Os estudos mais recentes indicam que os bifosfonatos orais são seguros e eficazes em doentes cuja taxa de filtração glomerular é inferior a 30 mL/min. Contudo, a prescrição de bifosfonatos orais deve ser evitada mesmo nas doentes com insuficiência renal crónica. Estas têm uma elevada probabilidade de apresentarem simultaneamente doença óssea adinâmica, que será agravada com a diminuição da remodelação óssea induzida pelos bifosfonatos (Pazianas *et al.*, 2010).

Pelo que foi dito, a função renal deverá ser avaliada antes do início da administração do fármaco e periodicamente, durante o tratamento (Drake *et al.*, 2008; Pazianas *et al.*, 2010).

4. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos

A osteonecrose dos maxilares é uma entidade cada vez mais reconhecida como uma potencial e grave complicação subjacente à terapêutica prolongada com bifosfonatos (Capsoni *et al.*, 2006; Kennel e Drake, 2009). De acordo com alguns estudos, foram relatados, desde 2003, números preocupantes de casos de osteonecrose dos maxilares em doentes submetidos a tratamento com bifosfonatos (Pazianas *et al.*, 2010). As estimativas actuais apontam que, por ano, 1 em cada 10000 até 1 em cada 100000 doentes tratados com bifosfonatos orais, possam vir a desenvolver osteonecrose dos maxilares (Kennel e Drake, 2009).

Por definição, a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos caracteriza-se pela existência, ao nível da região maxilo-facial, de tecido ósseo necrótico exposto que não cicatriza no intervalo de 8 semanas, após identificação por especialista (Capsoni *et al.*, 2006; Papapetrou, 2009; Vassiliou *et al.*, 2010). O diagnóstico definitivo de osteonecrose maxilar induzida por bifosfonatos implica a exclusão prévia de irradiação da área afectada. A osteonecrose dos maxilares é um distúrbio progressivo, evoluindo de formas assintomáticas até à fase sintomática, correspondente à sobre-infecção bacteriana secundária que o osso necrótico exposto sofre (osteomielite).

Inicialmente, a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos era um efeito adverso atribuído quase exclusivamente aos bifosfonatos endovenosos (pamidronato e/ou ácido zolendróico) (Capsoni *et al.*, 2006). De facto, a maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares era registado em doentes oncológicos aos quais foram administrados pamidronato e/ou ácido zolendróico para tratar mielomas múltiplos ou metástases ósseas (Sedghizadeh *et al.*, 2009). A maior incidência de osteonecrose dos maxilares verificada neste grupo particular de doentes relacionava-se com o uso de bifosfonatos muito potentes (pamidronato e ácido zolendróico) e em doses muito elevadas. A incidência de osteonecrose deste efeito adverso, em doentes oncológicos, é cerca 1-10% (Drake *et al.*, 2008; Kennel e Drake, 2009). Desta

maneira, o risco de osteonecrose dos maxilares em pacientes osteoporóticos tratados com bifosfonatos orais é significativamente mais baixo que em doente com neoplasias malignas. Contudo, a tendência para considerar negligenciável o risco de osteonecrose dos maxilares em doentes osteoporóticos tratados com bifosfonatos orais está a diminuir. Em primeiro lugar, porque o número de casos de osteonecrose dos maxilares em mulheres tratadas com bifosfonatos orais é cada vez maior. Em segundo lugar, porque a correlação entre a osteonecrose dos maxilares e a dose total de bifosfonato acumulado no osso torna-se cada vez mais forte (Capsoni *et al.*, 2006; Sedghizadeh *et al.*, 2009). Isto é, quanto maior for o período de tempo durante o qual um doente tome um bifosfonato oral, maior a dose de fármaco acumulada no osso e, por conseguinte, maior a susceptibilidade a osteonecrose dos maxilares. São inúmeros factores de risco associados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares secundária ao uso de bifosfonatos. Tais factores podem, de uma forma esquemática, ser classificados como locais ou sistémicos, e são apresentados na tabela seguinte (Capsoni *et al.*, 2006; Papapetrou, 2009; Sedghizadeh *et al.*, 2009):

Tabela 3: Factores de Risco Associados a Osteonecrose dos Maxilares

Factores Locais	Factores Sistémicos
Procedimentos cirúrgicos orais	Tratamento com Bifosfonatos
Exostoses e tori mandibulares	Sexo feminino
Doença Periodontal	Idade Avançada
Baixa Higiene Oral	Baixos níveis de Hemoglobina
Infecções Oraís	Coagulopatia
Próteses Dentárias mal adaptadas	Corticoterapia
Traumatismo Oral	Imunossupressão
	Quimioterapia/Neoplasia
	Abuso crónico de álcool e/ou tabaco

Apesar de a lista de factores de risco ser extensa, crê-se que os mais importantes são o tipo de bifosfonatos administrados (principalmente o pamidronato e ácido zolendróico) e a dose total de fármaco acumulado no osso (Capsoni *et al.*, 2006; Vassiliou *et al.*, 2010); por sua vez, a dose total do fármaco relaciona-se com a duração total do tratamento. Sendo assim, a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é dose-dependente e tempo-dependente (Seghizadeh *et al.*, 2010).

A existência de um traumatismo oral prévio é também muito importante. Até 70-80 % dos casos de osteonecrose dos maxilares ocorre após extracção dentária ou outra intervenção cirúrgica oral. Nos restantes casos, a osteonecrose surge espontaneamente, não estando associada a nenhum tipo de traumatismo prévio (Capsoni *et al.*, 2006; Papapetrou, 2009).

A fisiopatologia da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é complexa, envolvendo diversos factores patogénicos, e ainda não se encontra completamente esclarecida. Contudo, pensa-se que será uma extensão dos seus mecanismos de acção farmacológica. Como já referido, os bifosfonatos são inibidores muito potentes da actividade osteoclástica. Desta maneira, ocorre uma redução muito significativa da reabsorção e remodelação ósseas. Com a evolução do tratamento, o osso torna-se incapaz de reparar as microfracturas “fisiológicas” provocadas pelas forças traumáticas a que está diariamente sujeito. Os bifosfonatos apresentam também propriedades antiangiogénicas, ocorrendo hipovascularização do tecido ósseo: como será expectável, maior será a susceptibilidade a osteonecrose óssea (Capsoni *et al.*, 2010). Mais recentemente, foi descrito que os bifosfonatos apresentam toxicidade tecidual directa: aquando da extracção dentária ou outro procedimento cirúrgico oral, há libertação do bifosfonato acumulado no interior do osso, danificando os tecidos adjacentes e impedindo a cicatrização do osso exposto (Vassiliou *et al.*, 2010).

A mandíbula e a maxila são habitualmente os únicos ossos que sofrem osteonecrose induzida pelos bifosfonatos. 70 % dos casos localizam-se na região molar da mandíbula e cerca de 30

% na região posterior da maxila (Capsoni *et al.*, 2010). Apenas um reduzido número de casos afecta simultaneamente ambos os ossos. A localização preferencial, quase exclusiva, na cavidade oral, de fenómenos de osteonecrose induzida pelos bifosfonatos pode ser atribuída aos seguintes factos: 1º) a mandíbula e a maxila apresentam uma remodelação óssea muito acentuada de forma a reparar as lesões diárias provocadas pela mastigação, deglutição e discurso, necessitando, portanto, de uma boa função osteoblástica e osteoclástica (Vassiliou *et al.*, 2010); 2º) além disso, são ambos ossos expostos continuamente ao meio exterior através do sulco gengival, o que poderá facilitar a sua infecção e a progressão posterior para osteomielite (Capsoni *et al.*, 2006).

A osteonecrose dos maxilares é um fenómeno progressivo. Nas fases iniciais, não existe qualquer evidência radiológica e o doente não apresenta sintomas ou sinais. Com o passar do tempo, podem surgir as primeiras manifestações: sensação desagradável na cavidade oral (parestésias, sensação de queimadura), acompanhada de alterações graduais da mucosa, que podem evoluir até úlceras; estas caracterizam-se por um atraso ou mesmo incapacidade total da sua cicatrização (Capsoni *et al.*, 2006). Nesta fase, a dor localizada à cavidade oral é comum e é habitualmente muito intensa; quando surge, é indicativa de sobre-infecção bacteriana secundária do osso necrótico, geralmente provocada pela própria flora oral. É possível efectuar o estadiamento clínico da osteocrose dos maxilares, conforme se apresenta na tabela abaixo (Sedghizadeh *et al.*, 2009):

Tabela 3. Estadiamento Clínico da Osteonecrose dos Maxilares

Estádio 1: Osso exposto, necrótico (sequestros), assintomático
Estádio 2: Osso exposto, necrótico (sequestros), associado a dor e infecção
Estádio 3: Osso exposto, necrótico (sequestros) em doentes que apresentam também dor, infecção e fractura patológica; fístula extra-oral; ou osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou pavimento da cavidade nasal e seios peri-nasais.

O diagnóstico é clínico, estabelecido após inspecção da cavidade oral: visualização de tecido ósseo alveolar exposto, necrótico, acompanhado frequentemente de descarga purulenta fétida. Os tecidos moles adjacentes encontram-se inflamados e sensíveis ao toque (Papapetrou, 2009; Vassiliou *et al.*, 2010).

Em termos imagiológicos, a radiologia convencional apenas detecta estádios avançados da osteonecrose. A tomografia computadorizada fornece um melhor detalhe imagiológico da área afectada, mas a cintigrafia óssea é o exame de eleição para o diagnóstico da osteonecrose dos maxilares, permitindo o seu diagnóstico em etapas muito precoces (Vassiliou *et al.*, 2010).

Não existe tratamento específico para a osteonecrose dos maxilares. Actualmente, apenas estão disponíveis medidas terapêuticas de suporte: nos estádios I e II, são recomendados bochechos com um antisséptico oral (clorhexidina) e antibioticoterapia dirigida (penicilina, clindamicina, metronidazol); para o estágio III, a ressecção cirúrgica marginal associada à aplicação tópica de factores de crescimento (ex.: PDGF) é a medida terapêutica mais adequada. A suspensão dos bifosfonatos, após o estabelecimento da osteonecrose, não desempenha efeito algum na reversão deste efeito adverso, uma vez que estes fármacos apresentam uma semi-vida óssea muito prolongada (Capsoni *et al.*, 2006; Vassiliou *et al.*, 2010).

Actualmente, não é possível prever quais as doentes com osteoporose da pós-menopausa tratadas com bifosfonatos que virão a desenvolver osteonecrose dos maxilares. Este facto, associado à ausência de tratamento específico, torna fundamental a adopção de medidas de carácter preventivo, a fim de evitar este efeito adverso grave nas mulheres com osteoporose da pós-menopausa (Kennel e Drake, 2009).

As medidas preventivas devem ser instituídas antes e durante o tratamento com bifosfonatos (Vassiliou *et al.*, 2010).

Antes do início do tratamento, todas as doentes com osteoporose da pós-menopausa candidatas a tratamento com bifosfonatos, deverão ser rastreadas para a detecção de factores de alto risco locais e/ou sistémicos (Capsoni *et al.*, 2009). A detecção de factores de risco locais deve ser efectuada, idealmente, em consultório de um estomatologista ou médico dentista. Este especialista procederá, então, à avaliação do estado de saúde oral da doente e a todos os gestos terapêuticos necessários, incluindo: tratamento da doença periodontal, extracções dentárias, tratamento de cáries (Papapetrou, 2009). Esta é a altura ideal para realizar práticas invasivas, pois permite a cicatrização dos tecidos ósseos antes do início da administração dos bifosfonatos (Capsoni *et al.*, 2006). O especialista deverá também informar e educar a sua paciente, no que diz respeito a aquisição de medidas higiénicas e manutenção de um bom estado de saúde oral (Vassiliou *et al.*, 2010).

Se a doente possuir algum factor de risco sistémico ou local que não seja possível eliminar ou controlar, deverá ser ponderada uma terapêutica alternativa para a osteoporose da pós-menopausa (Capsoni *et al.*, 2006).

Após o início do tratamento da osteoporose pós-menopausa com bifosfonatos, estas doentes deverão manter um bom estado de saúde oral e maximizar a higiene da cavidade oral, de forma a eliminar os possíveis focos de infecção. Qualquer manobra invasiva deverá ser evitada, a todo o custo (Papapetrou, 2009; Vassiliou *et al.*, 2010). As extracções dentárias deverão ser substituídas por tratamentos endodônticos radicais. Quando tal não é possível (infecção dentária ou impossibilidade de efectuar tratamento endodôntico radical), o uso de antibióticos (penicilina ou clindamicina) poderá reduzir a probabilidade de complicações locais (Vassiliou *et al.*, 2010). Em situações de intervenção oral invasiva electiva, recomenda-se a interrupção do bifosfonato pelo menos 3 meses antes até, pelo menos, 3 meses depois da intervenção (Papapetrou, 2009).

5. Reacção de Fase Aguda

A reacção de fase aguda ou resposta inflamatória aguda é um efeito secundário que ocorre normalmente após infusão de bifosfonatos aminados endovenosos. Pode surgir, embora menos frequentemente, e de uma forma mais ligeira e suave, com os bifosfonatos aminados orais semanais ou mensais. Não estão registados casos de reacção de fase aguda após administração de bifosfonatos não-aminados (Papapetrou, 2009).

A reacção de fase aguda é um quadro clínico sistémico transitório caracterizado por febre, mioartralgias, cefaleias, fadiga e mal-estar geral. Habitualmente inicia-se cerca de 28-36 horas após a administração, e pode prolongar-se durante 2-3 dias (McClung, 2006).

Em termos epidemiológicos, pode afectar cerca de 20-30 % dos doentes que recebem a primeira infusão. É raro que se desenvolvam reacções de fase aguda com as administrações subsequentes.

Não estão ainda determinados os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, mas pensa-se que a reacção de fase aguda resulta da libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α) pelos linfócitos T $\gamma\delta$ periféricos e macrófagos (McClung, 2006; Papapetrou, 2009).

A reacção de fase aguda é um quadro clínico benigno, auto-limitado, e não interfere negativamente com o tratamento. Contudo, nas doentes que apresentem sintomatologia mais exuberante, a administração de antipiréticos poderá ser útil e, em determinadas situações, poder-se-á recorrer ao uso de corticosteróides (McClung, 2006).

6. Distúrbios Oculares

Os distúrbios oculares associados ao uso de bifosfonatos são efeitos adversos relativamente pouco frequentes na prática clínica diária, mas os especialistas devem estar alertados para a sua eventual ocorrência (Drake *et al.*, 2008).

Ocorrem com bifosfonatos orais e endovenosos e são reacções idiossincráticas. Podem ocorrer semanas, meses ou anos após o início do tratamento com bifosfonatos (Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009).

A complicação ocular mais comum, após a administração destes fármacos, é a conjuntivite inespecífica, mas outros efeitos secundários oculares têm sido relatados: fotofobia, edema palpebral, edema periorbitário, nevrite óptica, iridociclite, ptose palpebral e/ou paralisia nos nervos cranianos (Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009; Pazianas *et al.*, 2010).

A conjuntivite inespecífica é, na grande maioria das vezes, ligeira; não carece de tratamento específico e acaba por resolver espontaneamente, mesmo não suspendendo o bifosfonato em causa. Contudo, em determinadas circunstâncias, as doentes beneficiam com a aplicação tópica de anti-inflamatórios não esteróides (Papapetrou, 2009).

Se a conjuntivite inespecífica é, geralmente, auto-limitada, não se pode dizer o mesmo em relação à uveíte e/ou esclerite. São ambas as complicações oculares mais graves e temidas decorrentes do tratamento com bifosfonatos. Quando o diagnóstico de uveíte e/ou esclerite é definitivamente estabelecido, a suspensão temporária dos bifosfonatos é obrigatória. A uveíte e esclerite são ambos efeitos adversos “certos” da utilização dos bifosfonatos, pois obedecem aos critérios da WHO Causality Guide of Suspected Adverse Reactions: existe uma relação temporal entre a administração do fármaco e desenvolvimento de uveíte/esclerite; ausência de casos quando o bifosfonato é suspenso, e reaparecimento de sintomatologia quando é novamente introduzido (prova de provocação positiva) (Papapetrou, 2009). Nestes casos, além da suspensão temporária do fármaco, é necessária, numa percentagem significativa dos

casos, o recurso a corticoterapia tópica e/ou sistémica; é aconselhável a avaliação por oftalmologista, sobretudo se o processo for acompanhado de dor ocular intensa ou défice visual (Papapetrou, 2009).

O reconhecimento da uveíte e esclerite como sendo potenciais complicações (ainda que raras) do tratamento com bifosfonatos, é extraordinariamente importante, sobretudo do ponto de vista preventivo. Existem diversas entidades nosológicas (apresentadas na tabela abaixo) (Papapetrou, 2009) nas quais a frequência de uveíte/esclerite está aumentada, em relação à população geral; desta forma, os bifosfonatos devem ser administrados com especial precaução ou serem substituídos por outros agentes farmacológicos (Pazianas *et al.*, 2010). A administração de determinado tipo de fármacos (rifabutina, cidovir, metipranolol e cotrimoxazol) está também associada a um aumento do número de casos de uveíte/esclerite. Em ambas as circunstâncias, os bifosfonatos poderão ser factor precipitante ou de agravamento de uveíte e/ou esclerite (Papapetrou, 2009).

Tabela 4: Condições Clínicas Associadas a Uveíte e/ou Episclerite

Espondilite Anquilosante
Doença de Behçet
Síndrome de Reiter
Psoríase
Doença Inflamatória Intestinal
Policondrite
Granulomatose de Wegener
Artrite Reumatóide
Lúpus Eritematoso Sistémico
Sarcoidose
Sífilis
História Pessoal de Uveíte/Esclerite

7. Dor Músculo-Esquelética Severa Crónica

É definida pela FDA como “grave dor óssea, articular e/ou muscular, por vezes incapacitante, em doentes a quem foram prescritos bifosfonatos, e que podem surgir em qualquer momento após o início da terapêutica” (Drake *et al.*, 2008; Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009).

Entre 1995 e 2002, a FDA registou um total de 116 casos de dor óssea, articular e/ou muscular em doentes submetidos a tratamento com alendronato: 112 eram mulheres e 4 homens. Registou também 6 casos semelhantes em doentes a quem foi prescrito o risendronato (Papapetrou, 2009; Caplan *et al.*, 2010).

A dor, que pode afectar todos os ossos, articulações e/ou músculos do corpo, é frequentemente descrita pelos doentes como “severa, extrema e incapacitante” e migratória (Papapetrou, 2009; Caplan *et al.*, 2010). Este efeito adverso é distinto das manifestações que acompanham a reacção de fase aguda. Esta é caracterizada por um síndrome pseudo-gripal (febre, calafrios, mioartralgias, dor óssea) que surge após as primeiras infusões de bifosfonatos endovenosos ou bifosfonatos orais semanais ou mensais. É um quadro clínico auto-limitado e resolve espontaneamente, mesmo com a manutenção do tratamento. Pelo contrário, a dor músculo-esquelética severa pode desaparecer completamente em alguns doentes, após a suspensão do tratamento, enquanto outros relatam uma resolução lenta e/ou incompleta (Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009). Noutra percentagem de pacientes, a dor volta a recidivar após a introdução do mesmo bifosfonato ou de um bifosfonato diferente. Pode ocorrer no contexto da administração de bifosfonatos orais ou endovenosos (Pazianas *et al.*, 2010).

Apesar do mecanismo fisiopatológico subjacente ainda não estar totalmente explicado, foi recentemente proposta a seguinte hipótese: o hiperparatiroidismo secundário induzido pelos bifosfonatos aumenta a remodelação óssea, previamente inibida por aqueles fármacos. Assim, ocorre uma maior deposição óssea do bifosfonato que, por sua vez, induz a libertação local de

citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6. Pensa-se que será este o principal factor etiológico de uma resposta inflamatória localizada ao tecido ósseo (Papapetrou, 2009).

Bock et al realizaram um estudo de *coorte* para avaliar a prevalência de dor músculo-esquelética severa em doentes com osteoporose tratados com alendronato e risendronato, ambos em regimes diários e semanais. Nenhum dos pacientes tratados com alendronato 10 mg/dia ou risendronato 5 mg/dia relatou dor músculo-esquelética grave. Pelo contrário, 20% dos doentes tratados inicialmente com alendronato 70 mg/semana ou risendronato 35 mg/semana sofreu de dor músculo-esquelética severa. Interessantemente, nenhum dos doentes tratados inicialmente com bifosfonatos orais diários relatou este efeito adverso quando foi efectuada a transição posterior para os regimes terapêuticos semanais. Desta maneira, os autores concluíram que a introdução prévia de bifosfonatos orais diários, durante duas semanas, antes da mudança para bifosfonatos semanais, pode dessensibilizar os doentes para efeitos músculo-esqueléticos adversos. É, portanto, um meio de prevenção de distúrbios músculo-esqueléticos graves quando se pretende administrar um bifosfonato oral semanal (Bock *et al.*, 2006; Papapetrou, 2009).

Em síntese, a dor músculo-esquelética severa é um efeito adverso que pode ocorrer na sequência do tratamento da osteoporose da pós-menopausa com bifosfonatos. É, contudo, uma manifestação rara. Nos casos fortemente incapacitantes e recidivantes, em que existe maior probabilidade de abandono da terapêutica, a suspensão temporária ou permanente do bifosfonato poderá estar indicada. Nesta última situação, é necessário recorrer a uma terapêutica alternativa da osteoporose da pós-menopausa (Papapetrou, 2009).

8. Fibrilhação Auricular

A fibrilhação auricular foi recentemente descrita como uma hipotética manifestação grave secundária ao uso de bifosfonatos. Esta hipótese foi estabelecida após a realização de um estudo de larga escala, o HORIZON Pivotal Fracture Trial (Grosso *et al.*, 2006). Este estudo constatou um aumento estatístico significativo do risco de ocorrência de fibrilhação auricular severa em indivíduos tratados com ácido zolendróico, comparativamente com o grupo ao qual foi dado placebo (risco relativo 1,3% vs. 0,5%, respectivamente) (Grosso *et al.*, 2010). A maioria dos casos ocorreu passados mais de 30 dias sobre a infusão (Pazianas *et al.*, 2010).

A fibrilhação auricular severa é definida como “sendo fatal, ameaçadora da vida ou que resulta em hospitalização ou incapacidade”. Contudo, o número total de casos de fibrilhação auricular, severos e não severos, não foi significativamente diferente em ambos os grupos (Grosso *et al.*, 2006; Papapetrou, 2009).

Com o objectivo de estabelecer uma possível correlação entre a administração de bifosfonatos e o desenvolvimento de fibrilhação auricular, alguns autores do estudo RCT Fracture Intervention Trial procederam à análise retrospectiva da prevalência de fibrilhação auricular durante o tratamento da osteoporose da pós-menopausa com alendronato (Papapetrou, 2009). Também esta análise demonstrou um aumento da frequência de fibrilhação auricular no grupo de mulheres tratadas com alendronato, quando comparadas com o grupo controlo (risco relativo 1,5% vs. 1,3%, respectivamente). Porém, a diferença estatística não foi substancial (0,07%) (11,21). À semelhança do que ocorreu no HORIZON Pivotal Fracture Trial, a frequência de todos os casos de fibrilhação auricular não foi diferente entre o grupo tratado com alendronato e o grupo controlo (Grosso *et al.*, 2010). Ou seja, ambos os estudos foram unânimes na demonstração de que apenas os casos graves de fibrilhação auricular aumentaram durante o tratamento com bifosfonatos. Tal facto poderá indicar que estes

fármacos agravam a fibrilhação auricular em pessoas cuja predisposição para este fenómeno esteja aumentada (Papapetrou, 2009).

No entanto, outros estudos mais recentes não conseguiram evidenciar um aumento do risco de fibrilhação auricular em doentes tratados com bifosfonatos (Grosso *et al.*, 2010).

Desta forma, dois recentes estudos de casos-controlo (um estudo norte-americano e um dinamarquês) procuraram indagar se indivíduos que apresentaram fibrilhação auricular foram tratados mais frequentemente com bifosfonatos do que indivíduos sem fibrilhação auricular (grupo-controlo) (Papapetrou, 2009). No estudo norte-americano, um grupo de 719 mulheres com fibrilhação auricular foi comparado com um grupo-controlo, composto por 966 elementos femininos. 6,5% e 4,1% das mulheres com e sem fibrilhação auricular, respectivamente, já haviam sido tratadas com alendronato. Sendo assim, o risco de fibrilhação auricular é, segundo os autores, maior no grupo de mulheres tratadas com alendronato (Papapetrou, 2009). No estudo dinamarquês, um grupo de 13586 mulheres com fibrilhação auricular foi comparado com o grupo-controlo, composto por 68054 elementos femininos. 3,2% e 2,9% das mulheres com e sem fibrilhação auricular, respectivamente, já haviam sido tratadas com bifosfonatos. Segundo este estudo, não há diferença estatística significativa entre ambos os grupos (Papapetrou, 2009; Pazianas *et al.*, 2010).

Assim, a relação entre bifosfonatos e fibrilhação auricular permanece ainda obscura. Ainda não foi estabelecido um mecanismo fisiopatológico convincente, nem se determinou qual a influência que a dose e duração do tratamento apresentam naquela eventual relação (Kennel e Drake, 2009). Dois mecanismos explicativos foram, contudo, apresentados. Segundo alguns autores, a hipocalcemia secundária ao uso dos bifosfonatos poderá despoletar uma situação de fibrilhação auricular. Contudo, a maioria dos casos de fibrilhação ocorre numa altura em que os níveis de cálcio já retomaram a normalidade e os níveis séricos de bifosfonato são praticamente indetectáveis (Grosso *et al.*, 2009; Mak *et al.*, 2010). A segunda teoria relaciona-

se com a libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) mediada pela administração de bifosfonatos, particularmente endovenosos. Estas citocinas seriam então responsáveis pela remodelação estrutural das aurículas, organização tecidual, fibrose e subsequente desenvolvimento de fibrilhação auricular. Este mecanismo é corroborado pelo período de tempo moderado que medeia entre a administração do fármaco e a ocorrência da fibrilhação (Mak *et al.*, 2009).

Sendo assim, tendo em conta o que foi anteriormente exposto, a eventual associação entre o tratamento da osteoporose da pós-menopausa com bifosfonatos e o desenvolvimento de fibrilhação auricular carece de mais investigação (Drake *et al.*, 2008). Contudo, até que a relação seja definitivamente estabelecida ou excluída, as posições clínicas são muito divergentes. A FDA, em 2008, afirma “que não existe uma relação clara entre bifosfonatos e fibrilhação auricular. Os doentes a tomar bifosfonatos são, na sua grande maioria, idosos e, portanto, mais susceptíveis de sofrer fibrilhação auricular, independentemente do uso dos bifosfonatos. Os doentes a tomarem actualmente bifosfonatos devem continuar a fazê-lo conforme prescrito” (Kennel e Drake, 2009). Mais recentemente, outros autores afirmam que, pelo facto de a relação entre bifosfonatos e fibrilhação auricular não ser clara, os clínicos deverão ponderar cuidadosamente a avaliação do risco-benefício dos bifosfonatos em mulheres com história pessoal ou outra predisposição para fibrilhação auricular (Papapetrou, 2009).

9. Fracturas Atípicas da Diáfise do Fémur e da Região Subtrocanteriana

As fracturas atípicas da diáfise do fémur e da região subtrocanteriana são, muito provavelmente, efeitos adversos da terapêutica da osteoporose da pós-menopausa com bifosfonatos.

De facto, têm sido recentemente descritos cada vez mais casos deste tipo de fracturas entre doentes submetidos a tratamento com bifosfonatos. Tal facto parece sugerir uma correlação muito estreita entre tratamento prolongado com bifosfonatos e este tipo particular de fracturas.

Em 2005, Odvina *et al* registaram 5 casos de fracturas atípicas da diáfise do fémur entre doentes tratados com alendronato durante um período entre 3-8 anos (Papapetrou, 2009).

Goh *et al*, num estudo retrospectivo de casos-controlo, contabilizaram um total de 9 casos de fracturas atípicas da diáfise do fémur em mulheres com osteoporose pós-menopausa, após um tratamento com alendronato entre 2,5-5 anos (Papapetrou, 2009).

Num outro estudo retrospectivo, 70 doentes com aproximadamente 70 anos sofreram fracturas atípicas da diáfise do fémur e/ou região subtrocanteriana, a maioria das quais na sequência de tratamento prolongado com alendronato (Papapetrou, 2009).

Pensa-se que estas fracturas serão o resultado da extrema supressão da remodelação óssea induzida pela inibição da actividade osteoclástica. O tratamento crónico da osteoporose pós-menopausa com recurso a bifosfonatos culmina na formação de um tecido ósseo muito denso, mas quebradiço, incapaz de reparar microfracturas e, por conseguinte, muito mais susceptível a traumatismos, ainda que mínimos (Drake *et al.*, 2008).

Porém, a fisiopatologia destas fracturas é ainda pouco estudada, e as teorias explicativas são controversas. Estudos mais recentes apontam para que as fracturas atípicas da diáfise do fémur e da região subtrocanteriana sejam um tipo especial de fracturas osteoporóticas ou

então uma manifestação de doença óssea rara (hipofosfatase do adulto) que coincida com a administração do bifosfonato (Kennel e Drake, 2009; Pazianas *et al.*, 2010).

As fracturas atípicas da diáfise do fémur e da região subtrocantária são muito pouco comuns, na prática clínica diária. Epidemiologicamente, são mais frequentes em mulheres com osteoporose da pós-menopausa tratadas com bifosfonatos, se considerarmos toda a população a consumir estes fármacos. Localizam-se preferencialmente aos terços médio e superior da diáfise do fémur. São fracturas de baixo impacto ou de fadiga ou stress. Radiologicamente, caracterizam-se por apresentarem traço transversal ou oblíquo ($\leq 30^\circ$), simples, localizado no interior de áreas corticais hipertrofiadas (Kennel e Drake, 2009; Papapetrou, 2009; Pazianas *et al.*, 2010). O atraso de consolidação ou mesmo ausência de consolidação são típicos deste tipo de fracturas. Clinicamente, a maioria destes doentes revela sofrer de dor e/ou impotência funcional no membro afectado durante semanas ou meses antes que o diagnóstico radiológico seja estabelecido.

Na prática, enquanto não é definida a verdadeira relação entre bifosfonatos e fracturas atípicas da diáfise do fémur e da região subtrocantária, as doentes sujeitas a tratamento com bifosfonatos por um período igual ou superior a dois anos devem ser informadas sobre esta realidade. Devem ser igualmente instruídas a detectar precocemente dor e/ou desconforto na raiz da coxa ou região inguinal e a dirigirem-se a um centro especializado (Papapetrou, 2009). A eventual relação entre bifosfonatos e fracturas atípicas do fémur é mais profunda e abrangente, não se tratando apenas de um efeito adverso. Esta relação remete-nos para outra questão importante, nomeadamente a duração óptima do tratamento da osteoporose da pós-menopausa com bifosfonatos. Ou seja, durante quanto tempo deverão ser administrados de maneira a aumentarem a densidade mineral óssea sem, contudo, induzir supressão extrema da remodelação do osso, causando osteonecroses dos maxilares e fracturas atípicas?

10. Alterações do Metabolismo Fosfo-cálcico

Como já foi referido por diversas vezes, os bifosfonatos são os inibidores mais potentes da acitividade osteoclástica. Sendo assim, é expectável a ocorrência de alterações no metabolismo fosfo-cálcico, após o início do tratamento com bifosfonatos, devido a uma supressão aguda da reabsorção óssea (McClung, 2006).

As alterações mais frequentes são hipocalcemia e hipofosfatemia transitórias e diminuição da calciúria e fosfatúria (Kennel e Drake, 2009). Ocorre concomitantemente a elevação sérica da paratormona, devido a um hiperparatiroidismo secundário (McClung, 2006). Estas alterações iónicas e hormonais são dose-dependentes. A hipocalcemia atinge o seu valor mínimo cerca de 4 a 6 semanas após o início do tratamento com bifosfonatos orais, e nos primeiros dias após infusão endovenosa (Papapetrou, 2009).

As alterações do metabolismo fosfo-cálcico são mais frequentes após a administração de bifosfonatos endovenosos, uma vez que a biodisponibilidade do fármaco é reduzida após administração oral (Kennel e Drake, 2009).

Em mulheres cujo consumo de cálcio e vitamina D seja adequado à sua condição, a hipocalcemia transitória induzida pelos bifosfonatos é perfeitamente assintomática. Verifica-se também que o cálcio e paratormona séricos retomam os valores da normalidade com a manutenção do tratamento. Este evento é mediado pela elevação da paratormona, que antagoniza os efeitos dos bifosfonatos a nível ósseo. Estimula a rebsorção tubular renal de cálcio e estimula o rim a produzir a forma activa da vitamina D (McClung, 2006; Papapetrou, 2009).

Contudo, mulheres que apresentem défices prévios de cálcio e vitamina D possuem um risco elevado de desenvolverem hipocalcemia sintomática (McClung, 2006). Assim, os principais factores de risco para hipocalcemia sintomática, nestas mulheres, são: hipoparatiroidismo, insuficiência renal crónica, hipovitaminose D, baixo consumo de cálcio e tiroidectomia

(Kennel e Drake, 2009). De forma a prevenir os episódios de hipocalcemia sintomática, as orientações mais recentes recomendam a administração de cálcio e vitamina D a todas as mulheres candidatas a terapêutica da osteoporose com bifosfonatos. O cálcio e a vitamina D deverão ser iniciados cerca de duas semanas antes do bifosfonato (Papapetrou, 2009).

Se existirem dúvidas quanto ao estado nutricional ou capacidade de absorção da doente, deverá proceder-se à determinação dos valores séricos de cálcio, fósforo e 25-hidroxivitamina D, bem como a excreção urinária de cálcio. Qualquer irregularidade deve ser corrigida antes do início do tratamento com bifosfonatos (Kennel e Drake, 2009).

V. Outras Questões Relevantes Sobre a Utilização dos Bifosfonatos na Terapêutica da Osteoporose da Pós-Menopausa

1. Adesão a Longo Prazo à Terapêutica da Osteoporose da Pós-Menopausa com Bifosfonatos

Os bifosfonatos são os agentes de eleição na prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa. Estão sobretudo indicados em mulheres em pós-menopausa que apresentam osteopenia/osteoporose e cuja prevenção da perda de massa óssea constitui um objectivo primário, mesmo na presença de outras complicações da pós-menopausa (Parvez, 2004).

Os bifosfonatos são fármacos cuja capacidade de redução do risco de fracturas está bem estabelecida. Independentemente do tipo de agente utilizado, da via de administração e do regime terapêutico, todos os bifosfonatos aprovados para o tratamento e prevenção da osteoporose da pós-menopausa são igualmente eficazes. Ou seja, o aumento da densidade mineral óssea por eles provocado é muito similar (McClung, 2006).

Contudo, a eficácia do tratamento (a redução do risco de fracturas) não depende exclusivamente da eficácia do fármaco utilizado.

No que diz respeito ao tratamento da osteoporose da pós-menopausa, a adesão a longo prazo à terapêutica é um factor cuja influência na redução do risco de fracturas é enorme (Moro-Alvarez e Díaz-Curiel, 2008; Höer *et al.*, 2009).

De facto, à semelhança do que acontece com outras patologias crónicas, particularmente as assintomáticas, a adesão ao tratamento da osteoporose da pós-menopausa com bifosfonatos é pobre (Cotté *et al.*, 2009; Curtis *et al.*, 2009; Iwamoto *et al.*, 2009). Por seu lado, a suspensão precoce do tratamento está relacionada com um aumento do risco de fracturas que, segundo alguns estudos, pode alcançar os 60 % (em comparação com as mulheres que mantêm o tratamento (Cotté *et al.*, 2009). Estima-se que cerca de 50-70 % das mulheres com

osteoporose da pós-menopausa interrompam o tratamento com bifosfonatos orais após 1-2 anos de terapêutica (Carmona e Adachi, 2009; Curtis *et al.*, 2009).

A adesão é um termo genérico que engloba em si dois conceitos distintos: persistência e *compliance* (Curtis *et al.*, 2009; Höer *et al.*, 2009).

A persistência é definida como o tempo total de tratamento, efectuado de forma ininterrupta. É um conceito quantitativo (Cotté *et al.*, 2009; Varenna e Sinigaglia, 2009).

A *compliance* é, por sua vez, um conceito qualitativo. É a capacidade da doente em administrar o fármaco, segundo as orientações medicamente prescritas (Cotté *et al.*, 2009; Varenna e Sinigaglia, 2009).

Sendo assim, a persistência e a *compliance* são elementos cruciais no sucesso e eficácia do tratamento crónico da osteoporose da pós-menopausa.

Os principais factores que estão associados a uma pobre *compliance* e persistência do tratamento da osteoporose pós-menopausa com bifosfonatos são (Papaioannou *et al.*, 2007):

- idade avançada
- ausência de fracturas prévias
- polimedicação
- co-morbilidades
- baixo nível de actividade física
- baixo nível sócio-económico
- bifosfonatos orais

O último factor é extraordinariamente importante e talvez uma das principais razões que afectam negativamente a adesão ao tratamento da osteoporose com bifosfonatos. Ocorre sobretudo com os regimes orais diários, pelas razões seguintes: elevado número de administrações, efeitos colaterais gastrointestinais e inconveniência e complexidade das administrações. De facto, as administrações são complexas, porque requerem determinadas

precauções de forma a diminuir a frequência dos efeitos adversos gastrointestinais, e para maximizar a sua absorção intestinal. São elas:

- jejum nocturno superior a 6 horas;
- proibição da ingestão de alimentos sólidos e/ou outros medicamentos pelos menos 2 h antes da toma do bifosfonato, até pelo menos 30 minutos-1 hora depois;
- manter a posição erecta pelo menos 30 minutos-1 hora após a toma do fármaco;
- a ingestão deve ser acompanhada da ingestão de grandes volumes de água;

Desta maneira, esquemas terapêuticos que impliquem uma menor frequência de administrações poderão estar associados a uma melhor adesão, a longo prazo (Varena e Sinigaglia, 2009).

Sendo assim, foram desenvolvidos regimes orais semanais e mensais que, pelo menor número de administrações, são mais cómodos e apresentam menor incidência de distúrbios do foro digestivo.

Contudo, apesar da adesão aos regimes semanais ser superior à dos regimes diários, esta é ainda sub-óptima (Moro-Alvarez e Díaz-Curiel, 2008). Segundo um estudo de *coorte* realizado, 56 % das pacientes suspende a terapêutica semanal 1 ano após o seu início (Carmona e Adachi, 2009).

Desta maneira, os regimes mensais e os bifosfonatos endovenosos (inicialmente utilizados em doentes oncológicos) estão a assumir um papel relevante na terapêutica da osteoporose pós-menopausa. Os regimes disponíveis são:

- ibandronato 150mg/mês p.o., ibandronato 3 mg trimestral IV e pamidronato 30 mg/IV/trimestral (Frampton e Perry, 2008);
- ácido zolendróico 5mg/IV/ano (Carmona e Adachi, 2009);

Os bifosfonatos endovenosos estão especialmente indicados em doentes com intolerância ou contra-indicações aos bifosfonatos orais, ou quando é expectável que a sua compliance e

persistência sejam baixos (Frampton e Perry, 2008; Carmona e Adachi, 2009). Estes bifosfonatos permitem maiores intervalos entre as administrações, apresentam eficácia demonstrada, elevada biodisponibilidade, ausência de efeitos adversos digestivos, efeitos secundários reduzidos (reação de fase aguda, nefrotoxicidade) e, por conseguinte, maior adesão a longo prazo (Carmona e Adachi, 2009).

É igualmente importante apostar na educação destas doentes, reforçando a noção de que são portadoras de uma condição clínica com enorme potencial de complicações; contudo, tais morbilidades poderão ser reduzidas se a doente aderir ao plano terapêutico prescrito. Para isso, a relação e a comunicação médico-doente deverão ser de excelência (Frampton e Perry, 2008).

2. Duração Ótima do Tratamento da Osteoporose da Pós-Menopausa com Bifosfonatos

Como já foi referido anteriormente, os bifosfonatos apresentam algumas particularidades farmacocinéticas, de entre as quais se destaca a sua prolongada semi-vida óssea. Crê-se que a semi-vida óssea poderá atingir os 10 anos, o que permite prolongar os efeitos farmacológicos e clínicos dos bifosfonatos, mesmo após a supressão do fármaco. Este fenómeno não ocorre com outros agentes empregues na prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa, com os quais ocorre perda de massa óssea com a suspensão do tratamento (Bock *et al.*, 2006; Reid, 2006).

Sendo assim, esta propriedade dos bifosfonatos levanta a seguinte questão: durante quanto tempo deverão estes agentes ser mantidos de forma a conferir protecção máxima contra fracturas sem, contudo, provocar supressão excessiva da remodelação óssea (causando incapacidade de reparar as microfracturas)? (Reid, 2006; Saag, 2009)

Diversos são os estudos efectuados de forma a responder a estas questões. Segundo alguns ensaios, verifica-se que, em mulheres com osteoporose da pós-menopausa, a suspensão do alendronato/risendronato após 2 anos de tratamento, faz com que os índices de remodelação óssea e a densidade mineral óssea adquiram rapidamente valores semelhantes aos do grupo controlo. Por outro lado, a interrupção do alendronato após 2-5 anos de terapêutica, está associada a manutenção dos valores da densidade mineral óssea durante cerca de 5 anos (McClung, 2006). Esta protecção será superior se a interrupção ocorrer após 10 anos (Reid, 2006). Em relação ao risendronato, o risco de fracturas será reduzido se o tratamento for interrompido ao fim de 3-7 anos (Reid, 2006).

A questão apresentada permanece em aberto, não tendo ainda sido definidas quais as doses e duração ótimas do tratamento, de maneira a que a relação risco-benefício dos bifosfonatos

seja aceitável (Kennel e Drake, 2009; Pazianas *et al.*, 2010). A abordagem desta questão é variável, dependendo dos autores e das características das doentes.

Alguns autores defendem a interrupção do fármaco, sobretudo nas doentes com baixo risco de fracturas, independentemente do tempo total de tratamento com o bifosfonato. Após a suspensão do tratamento, as doentes serão submetidas a densitometria óssea a cada 1-2 anos, e a necessidade de reiniciar a terapêutica deverá ser avaliada individualmente (Kennel e Drake, 2009).

Outros autores defendem a interrupção do bifosfonato se este foi administrado durante cerca de dez anos (Reid, 2006). Alguns estudos propuseram a possibilidade de redução da dose o bifosfonato (alendronato) para metade, após cinco anos de terapêutica (Pazianas *et al.*, 2010). Estudos mais recentes demonstraram que é mais benéfico, para a maioria das doentes, continuar indefinidamente a terapêutica, do que proceder à sua interrupção (Pazianas *et al.*, 2010).

Contudo, os especialistas da área são unânimes ao afirmarem que cinco anos de tratamento é o período mínimo para que os bifosfonatos confirmem protecção contra fracturas osteoporóticas (Reid, 2006).

No entanto, parece que o mais importante de tudo, relativamente a esta questão, é a personalização do tratamento, adaptando-o às reais necessidades da doente, em função do risco-benefício, do que instituir esquemas terapêuticos padronizados (Pazianas *et al.*, 2010).

3. Relação Custo-Benefício dos Bifosfonatos em Mulheres com Osteoporose da Pós-Menopausa

As fracturas são complicações temidas, mas preveníveis, da osteoporose da pós-menopausa. As fracturas do colo do fémur, que acarretam uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade, são complicações especialmente indesejáveis.

Cerca de 20 % destas doentes falecem um ano após a ocorrência da fractura, na sequência das complicações subjacentes ao síndrome de imobilização prolongada: acidentes tromboembólicos, infecções, descompensação metabólica, entre outras. Além disso, a maior parte das restantes nunca recupera o nível funcional que tinha antes da fractura.

Desta maneira, é previsível que as fracturas do colo do fémur estejam associadas a elevados custos económicos e sociais, devido a:

- absentismo laboral prolongado;
- internamentos prolongados;
- necessidade de intervenção cirúrgica em quase 100 % das doentes;
- custos relacionados com a reabilitação e custos sociais prestados a estas doentes;

Por exemplo, no Reino Unido, cerca de 2,1 milhões de mulheres com osteoporose sofreram fracturas patológicas, em 2005. Estima-se que os custos totais, directos e indirectos, atribuíveis a estas fracturas, alcançam os 2100 milhões de libras. Pelo contrário, o custo anual do tratamento de todas as mulheres com osteoporose da pós-menopausa, com recurso aos bifosfonatos, é, em média, 180-300 milhões de libras (Stevenson *et al.*, 2010).

Desta maneira, facilmente se conclui que é mais vantajoso, para benefício pessoal, social e comunitário, tratar todas as mulheres com osteoporose da pós-menopausa, do que não instituir tratamento adequado. Além de se evitarem inúmeras fracturas, são também diminuídos os custos hospitalares e sociais, e aumentam-se o número de anos de vida com qualidade (QALY's – Quality- Adjusted Life Year).

É igualmente relevante estabelecer uma comparação entre os custos dos tratamentos da osteoporose da pós-menopausa, quando são utilizados agentes farmacológicos de grupos distintos. Para isso, foi realizado um estudo nos Estados Unidos da América, no qual se procedeu à comparação dos custos do tratamento desta afecção com bifosfonatos e a paratormona, após pesquisa na base de dados do Sistema de Saúde norte-americano. O custo anual de cada tratamento, com recurso aos bifosfonatos, variava entre 799,76-835,64 \$; com a paratormona, o custo anual do tratamento era de 6291,72 \$ (Tosteson *et al.*, 2010).

Foi realizado um estudo semelhante na Alemanha, mas desta vez procedeu-se à comparação dos bifosfonatos (alendronato e risendronato) e o raloxifeno. Este estudo demonstrou que o custo per QALY, usando o alendronato ou risendronato, variava entre 39092-41302 €, e para o raloxifeno, 1.247.119 € (Brecht *et al.*, 2004).

Sendo assim, os bifosfonatos, além de serem os fármacos mais eficazes na prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa, são também aqueles que permitem reduzir um maior número de fracturas a um custo mais baixo.

VI. Conclusões

A osteoporose da pós-menopausa deve ser considerada como um problema *major* de saúde pública, tendo em conta a sua elevada prevalência, as suas potenciais complicações e os custos pessoais, sociais e económicos que lhe estão inerentes.

É o resultado da deficiência natural em estrogénios que ocorre nesta etapa da vida feminina.

Contudo, a osteoporose da pós-menopausa é um distúrbio que pode ser prevenido. Para isso, é necessário proceder à identificação das mulheres que apresentem factores de risco e, deste modo, tenham uma maior susceptibilidade para desenvolverem esta afecção. Neste grupo de mulheres, a instituição em tempo útil de medidas preventivas higieno-dietéticas e/ou farmacológicas é de extrema importância.

Quando é diagnosticada osteoporose da pós-menopausa a uma mulher, o clínico assistente tem de saber responder a várias questões pertinentes, nomeadamente: 1) quais as mulheres que beneficiam de uma terapêutica farmacológica?, e 2) qual o agente que proporciona a maior redução do risco de fracturas, com o menor número possível de efeitos colaterais?

Existem situações nas quais a intervenção farmacológica está contra-indicada, principalmente quando a sobrevida expectável é inferior a um ano, quando a doente é incapaz de deambular ou de aderir a um regime terapêutico seguro.

Exceptuando aquelas situações, quando se decide instituir uma terapêutica farmacológica, o clínico tem de optar por um dos agentes disponíveis atrás referenciados, em função do seu perfil risco-benefício.

Os bifosfonatos são, actualmente, os fármacos mais potentes e eficazes no aumento da densidade mineral óssea; são, portanto, os agentes de primeira linha na prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa. São inibidores potentíssimos da actividade osteoclática, impedindo a reabsorção do osso.

A terapêutica hormonal de substituição (THS) era, antes da introdução dos bifosfonatos no mercado, o tratamento *gold-standard* da osteoporose da pós-menopausa. Ela previne a perda de massa óssea na coluna vertebral, fêmur e rádio, conferindo protecção contra a osteoporose. Contudo, dado que o risco de desenvolvimento de cancro do endométrio e da mama, bem como de acidentes trombo-embólicos, poderá estar acrescido, obrigando a uma vigilância mais rigorosa, o consenso geral é que o seu perfil benefício-risco é desfavorável. Hoje, é uma terapêutica reservada para mulheres em pós-menopausa que apresentem simultaneamente sintomatologia vaso-motora e que não tenham contra-indicações à THS. Todas as restantes terapêuticas disponíveis (moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios, calcitonina, ranelato de estrôncio, paratormona) se revelaram, de uma forma geral, menos eficazes que os bifosfonatos, sendo, portanto, agentes de segunda linha.

Os bifosfonatos podem ser classificados em dois grandes grupos, em função das suas características bioquímicas: bifosfonatos não aminados (que são pouco eficazes e não têm grande utilidade clínica) e aminados (são os amplamente utilizados na prática clínica diária). Os bifosfonatos aminados disponíveis são o alendronato, risendronato, ibandronato, pamidronato e ácido zolendróico.

O alendronato e o risendronato estão apenas disponíveis em formulações orais. O alendronato pode ser administrado diária ou semanalmente. O risendronato pode ser administrado diariamente, semanalmente, duas vezes consecutivas por mês ou mensalmente. O ibandronato pode ser administrado por via oral, em formulações diárias ou mensais, ou trimestralmente, por via endovenosa. O pamidronato é administrado através de infusões endovenosas trimestrais. O ácido zolendróico está disponível em infusões endovenosas, administrado anualmente. Independentemente das doses, dos esquemas terapêuticos adoptados e das diferenças relativas à potência individual, os bifosfonatos aminados são igualmente eficazes na prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa.

Contudo, os bifosfonatos não são fármacos inócuos. Apresentam alguns efeitos adversos bem conhecidos e estabelecidos (por exemplo, distúrbios gastrointestinais, osteonecrose dos maxilares). Os distúrbios gastrointestinais são os efeitos secundários mais comuns e apenas ocorrem após a administração de bifosfonatos orais; são os distúrbios que mais negativamente afectam a adesão das doentes ao tratamento crónico da osteoporose da pós-menopausa. A osteonecrose dos maxilares foi recentemente reconhecida como uma potencial e grave complicação subjacente à utilização dos bifosfonatos. É uma extensão directa do mecanismo de acção farmacológica dos bifosfonatos. É tempo e dose-dependente. Pode ser prevenida, mas ainda assim não é possível determinar quais as mulheres que virão a desenvolver esta complicação. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bifosfonatos é provavelmente o efeito adverso que mais tem limitado a aplicação destes fármacos no tratamento da osteoporose.

Existem também outros efeitos secundários que são atribuídos aos bifosfonatos mas para os quais não existe ainda uma relação de causa-efeito bem definida, necessitando, portanto, de mais experiência clínica e investigação (por exemplo, a fibrilhação auricular, fracturas atípicas do fémur, dor músculo-esquelética severa).

Para a maioria dos efeitos adversos, existem atitudes preventivas que minimizam a sua incidência e gravidade e, por conseguinte, permitem a utilização dos bifosfonatos nas situações para as quais estariam, em princípio, contra-indicados; quando tal não é possível, sendo o seu perfil risco-benefício desfavorável, deve-se optar por um agente de segunda linha. Porém, o reconhecimento de novos efeitos adversos secundários ao uso dos bifosfonatos, por vezes graves, vem limitar a sua utilização na terapêutica da osteoporose da pós-menopausa e rever o seu perfil risco-benefício para cada caso individual.

Apesar de serem os agentes mais eficazes e de primeira linha para o tratamento desta afecção, a adesão a longo prazo está ainda longe de atingir os níveis desejáveis. Esta realidade depende

de inúmeros factores, mas principalmente da complexidade subjacente às administrações orais diárias e dos distúrbios gastrointestinais das formulações orais. Para fomentar a adesão aos bifosfonatos na terapêutica da osteoporose da pós-menopausa, os regimes orais semanais e mensais foram um grande contributo: aliavam uma menor frequência das administrações a uma maior comodidade das mesmas e a efeitos secundários gastrointestinais menos frequentes. Mais recentemente, os bifosfonatos endovenosos começaram a adquirir cada vez mais importância na terapêutica farmacológica da osteoporose da pós-menopausa, devido a administrações muito pouco frequentes e ausência de efeitos adversos digestivos.

Além da eficácia comprovada, os bifosfonatos são os fármacos cuja relação custo-benefício é a mais favorável: reduzem mais marcadamente o risco de fracturas sendo os custos económicos subjacentes ao tratamento mais baixos, em relação às restantes terapêuticas disponíveis.

Não está ainda determinado qual o período de tempo óptimo para o tratamento da osteoporose da pós-menopausa com bifosfonatos. Pensa-se que o intervalo mínimo necessário para que os bifosfonatos alcancem a eficácia óptima e para que o seu efeito inibidor permaneça estável será de cinco anos. A partir de cinco anos de tratamento, cada caso deverá ser avaliado individualmente e a manutenção ou interrupção do fármaco dependerá do perfil risco-benefício dos bifosfonatos.

Apesar de existirem algumas questões não completamente esclarecidas, as orientações mais recentes apontam os bifosfonatos como o tratamento farmacológico de primeira linha na osteoporose da pós-menopausa, porque:

- são os inibidores mais potentes da actividade osteoclástica, reduzindo mais eficazmente a remodelação óssea;

- restabelecem o equilíbrio entre reabsorção e formação ósseas;

- apresentam eficácia clínica demonstrada e superior às restantes terapêuticas disponíveis;

- manutenção da inibição óssea, com níveis estáveis da densidade mineral óssea, mesmo após a suspensão do fármaco;
- os efeitos secundários mais comuns (digestivos) são, em geral, pouco graves, e podem ser prevenidos ou evitados através da correcta administração do fármaco oral, ou recorrendo aos regimes intermitentes ou endovenosos;
- efeitos secundários graves pouco comuns;
- bom perfil de segurança;
- existência de regimes intermitentes e endovenosos que permitem aumentar a adesão a longo prazo ao tratamento;
- melhor relação custo-benefício;

Sendo assim, em função do meu trabalho de revisão de artigos, considero que os bifosfonatos apresentam o perfil risco-benefício mais favorável no tratamento das mulheres com osteoporose da pós-menopausa.

VII. Referências/Bibliografia

1. Andersen S (2007) Osteoporosis in the Older Woman. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 50/3: 752-766.
2. Bock O, Boerst H, Thomasius F, Degner C, Stephan-Oelkers M, Valentine S, Felsenber D (2006) Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risendronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 7/2: 144-148.
3. Brecht J, Kruse H, Mörkhe W, Oestreich A, Huppertz E (2004). Health-economic comparison of three recommendable drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 24/1: 1-10.
4. Caplan L, Pittman C, Zeringue A (2010) An Observational Study of Musculoskeletal Pain Among Patients Receiving Bisphosphonate Therapy. *Mayo Clin Proc* 85/4: 341-348.
5. Capsoni F, Longhi M, Weinstein R (2006) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Research & Therapy* 8: 219-224.
6. Carmona R, Adachi R (2009). Treatment of postmenopausal osteoporosis, patient perspectives – focus on once yearly zoledronic acid. *Dove Press* 3: 189-193.
7. Cotté F, Fardellone P, Mercier F, Guadin A, Roux C (2009) Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 21: 145-155.
8. Curtis J, Xi J, Westfall A, Cheng H, Lyles K, Saag K, Delzell E(2009) Improving the Prediction of Medication Compliance – The Example of Bisphosphonates for Osteoporosis. *Med Care* 47: 334-341.
9. Demontiero O, Duque G (2009) Once yearly zoledronic acid in hip fracture prevention. *Clinical Interventions in Aging* 4:153-164.

10. Drake M, Clarke B, Sundeeep K (2008) Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 83/9: 1032-1045.
11. Frampton J, Perry C (2008) Ibandronate – A Review of its Use in the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs* 68/18: 2683-2707.
12. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L(2009) Oral Bisphosphonates an Risk of Atrial Fibrillation and Flutter in Women: A Self-Controlled Case-Series Safety Analysis 4/3: 4720-4727.
13. Hernandez M, Peris P, Monegal A, Reyes R, Muxi A, Gifre L, Guañabens N (2010) Effects of intravenous pamidronate on renal function, bone mineral metabolism and bone mass in patients with severe osteoporosis. *Am J Med Sci* 339/3: 225-229.
14. Höer A, Seidlitz C, Gothe H, Schiffhorst G, Olson M, Hadji P, Häussler B (2009) Influence on persistence and adherence with oral bisphosphonates on fractures rates in osteoporosis. *Patient Preference and Adherence* 3: 25-30.
15. Iwamoto J, Miyata A, Sato Y, Taked T, Matsumoto H(2009) Factors Affecting Discontinuation of Alendronate Treatment in Postmenopausal Japanese Women With Osteoporosis. *J Chin Med Assoc* 72/12: 619-623.
16. Kennel K, Drake M (2009) Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management. *Mayo Clin Proc* 84/7:632-638.
17. Kleerekoper M, Gold D (2008) Osteoporosis Prevention and Management: An Evidence-based Review. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 51/3: 556-563.
18. Mak A, Cheung M, Ho R, Cheak A, Lau C (2009) Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskeletal Disorders* 10: 113-124.
19. McClung M (2006) Bisphosphonates. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50/4: 735-744.

20. Moro-Alvarez M, Díaz-Curiel M (2008) Risendronate once monthly: a potencial new regimen for the treatment of postmenopausal osteoporosis, *Clinical Interventions in Aging* 3/2: 227-232.
21. Neves J, Graça L (2009) Osteoporosis in postmenopausal women: evidence for the reduction of fractures with the use of oral bisphosphonates. *Acta Obstet Ginecol Port* 3/3: 143-157.
22. Papaioannou A, Kennedy C, Dolovich L, Lau E, Adachi JD (2007) Patient adherence to osteoporosis medication: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging* 24/1: 37-55.
23. Papapetrou D (2009) Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones* 8/2:96-110.
24. Parvez T (2004) Postmenopausal Osteoporosis. *JK-Practitioner* 11/4: 281-283.
25. Pazianas M, Cooper C, Ebetino F (2010) Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 6:325-343.
26. Recker R, Lewiecki E, Miller P, Reiffel J (2009) Safety of Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 122/2:22-32.
27. Reid I (2006). Emerging Issues with Bisphosphonates. *Rheum Dis Clin N* 32: 691-702.
28. Saag K, Geusens P (2009) Progress in osteoporosis and fracture prevention: focus on postmenopausal women. *Arthritis Research & Therapy* 11: 251-269.
29. Sedghizadeh P, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler C (2009) Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 140:61-66.

30. Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, Kerschn-Schindl K, Patsch J (2008) Pathophysiology of Osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 159/9-10: 230-234.
31. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J (2005). A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risendronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technology Assessment* 22/9: 1-6.
32. Tosteson A, Burge R, Marshall D, Lindsay R (2008). Therapies for Treatment of Osteoporosis in US Women: Cost Effectiveness and Budget Impact Considerations. *Am J Manag Care* 14/9: 605-615.
33. Varenna M, Sinigaglia L (2009) Adherence to treatment of osteoporosis: an open question. *Reumatismo* 61/1: 4-9.
34. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D (2010) Osteonecrosis of the Jaws – Clinopathologic and Radiologic Characteristics, Preventive and Therapeutic Strategies. *Strahlenther Onk* 186: 367-373.
35. Vujasinovic-Supar N, Pilipovic N, Brankovic S (2004). Cyclic intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis. *Med Pregl* 57/11-12: 545-550.