

Juliana Moreira Mendes

## Bifosfonatos: Aspetos de segurança



Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2017



Juliana Moreira Mendes

## Bifosfonatos: Aspetos de segurança



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

## Bifosfonatos: Aspectos de segurança

---

*Juliana Moreira Mendes*

Projeto de Pós-Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientador:** Professora Doutora Carla Moutinho

## **Resumo**

Os bifosfonatos são fármacos amplamente utilizados no tratamento de doenças relacionadas à perda de mineral ósseo devido ao aumento da reabsorção óssea.

Os bifosfonatos orais são utilizados particularmente na osteoporose pós-menopáusia, enquanto que por via intravenosa utilizam-se especialmente como coadjuvantes em alguns tipos de cancro.

As reações adversas mais comuns dos bifosfonatos podem ser controladas, ou mesmo evitadas, e o risco de episódios mais raros pode ser minimizado com uma adequada seleção dos doentes e/ou dos fármacos.

Este trabalho tem como objetivo atingir um conhecimento mais aprofundado sobre um tema de elevada complexidade, evidenciando as propriedades farmacológicas dos bifosfonatos e respetivo mecanismo de ação, assim como os efeitos secundários, toxicidade, contraindicações e interações tendo em conta os relatos e ensaios clínicos disponíveis até ao momento.

**Palavras-chave:** Bifosfonatos; Reações adversas; Biossegurança; Biotoxicidade; Aplicações terapêuticas.

## **Abstract**

The bisphosphonates are drugs widely used to treat bone mineral loss related diseases due to increasing of bone resorption.

The oral bisphosphonates are used for the treatment of postmenopausal osteoporosis, while intravenously they are used as adjuncts to some types of cancer.

The most common adverse reactions of bisphosphonates can be controlled or even avoided, and the risk of more rare events can be minimized by appropriate evaluation of symptoms and/or drugs.

This work aims to reach a more in-depth knowledge about a subject of high complexity, evidencing how the pharmacological properties of bisphosphonates and the mechanism of action, as well as the side effects, toxicity, contraindications and interactions taking into account the reports and clinical trials at the moment.

**Keywords:** Bisphosphonates; Adverse Reactions; Biosafety; Biototoxicity; Therapeutical applications.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar queria agradecer à Professora Dr<sup>a</sup>. Carla Moutinho por aceitar orientar-me neste projeto final, pela ajuda que me deu e por ser sempre prestável nas alturas em que as dúvidas surgiram.

Agradeço à minha família e namorado por todo o apoio e por acreditarem em mim. Aos meus pais que fizeram tudo para conquistar o sonho de ser farmacêutica, tendo em mim sempre a sua prioridade.

A todos os meus amigos pelo vosso apoio nas horas mais difíceis e que nunca me deixaram desistir.

Aos meus colegas de mestrado, Ana, Cecília, Célia, Maria, João Lemos e João Vítor que me acompanharam nesta longa caminhada e foram uma peça chave para conseguir este objetivo.

Ao centro de informação do medicamento (CIM) por se ter disponibilizado a enviar artigos de forma a trazer novidades ao tema.

Por fim, a todos os professores e funcionários da Universidade Fernando Pessoa por todos os ensinamentos e ajuda aos longo destes anos.

Obrigada a todos!

## Índice

	<b>Página</b>
<b>Resumo</b>	<b>i</b>
<b>Abstract</b>	<b>ii</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>iii</b>
<b>Índice</b>	<b>iv</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>vi</b>
<b>Índice de tabelas</b>	<b>viii</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>ix</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Perspetiva histórica</b>	<b>3</b>
<b>2. Bifosfonatos</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Estrutura Química</b>	<b>5</b>
<b>2.2. Farmacocinética</b>	<b>8</b>
<b>2.2.1. Absorção</b>	<b>8</b>
<b>2.2.2. Distribuição</b>	<b>9</b>
<b>2.2.3. Metabolização</b>	<b>9</b>
<b>2.2.4. Excreção</b>	<b>10</b>
<b>2.3. Mecanismo de Ação</b>	<b>11</b>
<b>2.4. Indicações terapêuticas</b>	<b>13</b>
<b>2.4.1. Doença de Paget</b>	<b>14</b>
<b>2.4.2. Osteoporose</b>	<b>14</b>
<b>2.4.3. Mieloma múltiplo</b>	<b>15</b>
<b>2.4.4. Osteogénese imperfeita</b>	<b>16</b>

<b>2.4.5. Doença de Gaucher</b>	<b>16</b>
<b>2.4.6. Gravidez e lactação</b>	<b>17</b>
<b>3. Reações adversas associadas ao uso de BFs</b>	<b>18</b>
<b>3.1. Osteonecrose do maxilar</b>	<b>18</b>
<b>3.1.1. Considerações gerais</b>	<b>18</b>
<b>3.1.2. Relação com BFs</b>	<b>19</b>
<b>3.2. Fraturas atípicas do fémur</b>	<b>23</b>
<b>3.2.1. Considerações gerais</b>	<b>23</b>
<b>3.2.2. Relação com BFs</b>	<b>24</b>
<b>3.3. Transtornos oculares</b>	<b>29</b>
<b>3.3.1. Considerações gerais</b>	<b>29</b>
<b>3.3.2. Relação com os BFs</b>	<b>29</b>
<b>3.4. Cancro do esófago</b>	<b>36</b>
<b>3.4.1. Considerações gerais</b>	<b>36</b>
<b>3.4.2. Relação com os BFs</b>	<b>36</b>
<b>3.5. Fibrilação auricular</b>	<b>40</b>
<b>3.5.1. Considerações gerais</b>	<b>40</b>
<b>3.6.2. Relação com os BFs</b>	<b>40</b>
<b>3.6. Dor óssea, articular ou muscular</b>	<b>43</b>
<b>3.6.1. Considerações gerais</b>	<b>43</b>
<b>3.6.2. Relação com os BFs</b>	<b>43</b>
<b>Conclusões</b>	<b>47</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>49</b>

## Índice de figuras

	<b>Páginas</b>
<b>Figura 1.</b> História dos BFs (Adaptado de Russell e Graham, 2011).	<b>3</b>
<b>Figura 2.</b> Comparação da estrutura química do BF com a do pirofosfato (Adaptado de Khosla <i>et al.</i> , 2012).	<b>5</b>
<b>Figura 3.</b> Estruturas químicas dos BFs baseadas nos respectivos mecanismos de ação (Adaptado de Russell <i>et al.</i> , 2008).	<b>7</b>
<b>Figura 4.</b> Incorporação do BF no osteoclasto (Adaptado de Russell <i>et al.</i> , 2008).	<b>12</b>
<b>Figura 5.</b> Mecanismo de ação dos BFs (Adaptado de Russell <i>et al.</i> , 2008).	<b>13</b>
<b>Figura 6.</b> Osteonecrose na região retromandibular esquerda relacionada com o uso de BFs (Retirado de Passeri <i>et al.</i> , 2011).	<b>20</b>
<b>Figura 7.</b> Fratura diafisária do fêmur esquerdo em paciente do sexo feminino com 75 anos sujeita a terapêutica com BFs (Retirado de Bettencourt <i>et al.</i> , 2011).	<b>24</b>
<b>Figura 8.</b> Risco de desenvolvimento de fraturas em mulheres em relação aos anos de tratamento com BFs (Adaptado de Schilcher <i>et al.</i> , 2015).	<b>26</b>
<b>Figura 9.</b> Risco de desenvolvimento de FAF. Linha azul indica risco de fratura não atípica; Linha azul indica o risco de FAF (Adaptado de Schilcher <i>et al.</i> , 2015).	<b>27</b>
<b>Figura 10.</b> Descrição de um caso clínico efetuado por McKague e colaboradores (2010).	<b>31</b>
<b>Figura 11.</b> Gráfico de comparação entre BFs orais e os grupos de comparação (Adaptado de Seo e Choi, 2015).	<b>39</b>
<b>Figura 12.</b> Percentagens de incidência de FA nos diferentes grupos usados no estudo (Adaptado de Sørensen <i>et al.</i> , 2008).	<b>42</b>
<b>Figura 13.</b> Percentagem de pacientes com efeitos adversos musculoesqueléticos com a toma diária de 10 mg de alendronato (Bock <i>et al.</i> , 2007).	<b>45</b>

- Figura 14.** Percentagem de pacientes com efeitos adversos musculoesqueléticos com a toma de 70 mg de alendronato uma vez por semana (Bock *et al.*, 2007). **45**
- Figura 15.** Percentagem de pacientes com efeitos adversos musculoesqueléticos com a toma diária de 5 mg de risendronato (Bock *et al.*, 2007). **45**
- Figura 16.** Percentagem de pacientes com efeitos adversos musculoesqueléticos com a toma de 35 mg de risendronato uma vez por semana (Bock *et al.*, 2007). **45**
- Figura 17.** Frequência de efeitos adversos musculoesqueléticos em pacientes tratados com 70 mg de alendronato uma vez por semana ou com 35 mg de risendronato uma vez por semana (Bock *et al.*, 2007). **46**

## Índice de tabelas

	<b>Página</b>
<b>Tabela 1.</b> Critérios major e minor para identificação de FAF (Adaptado de Giordano <i>et al.</i> , 2013).	<b>25</b>
<b>Tabela 2.</b> Dez critérios da OMS para que determinado fármaco possa causar efeitos adversos oculares (Adaptado de Naranjo <i>et al.</i> , 1981).	<b>34</b>

## Abreviaturas

AAOMS- Do inglês *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

APCL- Associação Portuguesa contra a leucemia

ApppI- Adenosina trifosfato isopentenilo

ATP- Adenosina trifosfato

AUC- Área sob a curva, do inglês *Area under curve*

AVC- Acidente vascular cerebral

BF- Bifosfonato

BFs- Bifosfonatos

CE- Cancro do esófago

CIM- Centro de informação do medicamento

C<sub>máx</sub>- Concentração máxima

DXA- Raios-X de dupla energia, do inglês *Dual-energy X-ray absorptiometry*

ECG- Eletrocardiograma

EDTA- Ácido etilenodiaminotetraacético, do inglês *Ethylenediamine tetraacetic acid*

EULAR- Liga Europeia Contra o Reumatismo, do inglês *European League Against Rheumatism*

FA- Fibrilação auricular

FAF- Fratura atípica femoral

FAFs- Fraturas atípicas femorais

FDA- Do inglês *Food and drug administration*

FPP- Farnesil pirofosfato

FPPS- Farnesil pirofosfato sintetase

GGPP- Geranilgeranil pirofosfato

GTPase- Guanosina Trifosfatase

IgA- Imunoglobulina A

IgD- Imunoglobulina D

IgE- Imunoglobulina E

IgG- Imunoglobulina G

IgM- Imunoglobulina M

IPP- Isopentenil difosfato

IV- Intravenosa

OMS- Organização Mundial de Saúde

ONM- Osteonecrose do maxilar

PTH- Hormona da Paratireoide

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

TO- Transtornos oculares

## 1. Introdução

Os bifosfonatos (BFs), uma classe de fármacos derivados do pirofosfato inorgânico comumente utilizados para o tratamento de doenças nas quais há uma reabsorção óssea.

A sua ação farmacológica está associada a duas propriedades chave: a afinidade para os minerais constituintes dos ossos e o efeito inibitório sobre os osteoclastos (Arboleya *et al.*, 2011). Os BFs têm a capacidade de atingir uma concentração favorável nos osteoclastos, justificando o seu uso no tratamento de osteoporose pós-menopáusia. Outras aplicações destes fármacos incluem a ação coadjuvante no tratamento de alguns tipos de cancro, doença de Paget e hipercalcemia maligna (Arfa, 2013; Jang *et al.*, 2017).

Esta classe de fármacos está dividida em dois grupos conforme o seu mecanismo de ação e estrutura química, sendo eles os BFs não nitrogenados (como por exemplo: etidronato e clodronato) e os BFs nitrogenados (a título exemplificativo: ácido alendrónico e zolendrónico) podendo ambos os grupos ser usados por via oral, com administração semanal ou mensal, ou por via intravenosa (IV) (Arfa, 2013). Este último grupo de BFs foi produzido pela introdução de azoto na estrutura molecular, o qual aumenta a afinidade dos BFs para o tecido ósseo e sua atividade anti-reabsortiva (Badel *et al.*, 2013).

A farmacologia dos BFs é caracterizada por uma deposição altamente seletiva no osso devido a uma interação de alta afinidade entre a estrutura molecular destes compostos e os cristais de hidroxiapatite. Uma vez depositado no osso, quantidades muito reduzidas de BFs são libertadas para a circulação durante a renovação óssea (Madrid e Sanz, 2009; Arfa, 2013; Kim *et al.*, 2017a).

Apesar de os BFs terem sido capazes de demonstrar um perfil de segurança notória nos ensaios clínicos realizados previamente à sua autorização de introdução no mercado, nos últimos anos têm surgido algumas complicações, nomeadamente reações adversas, que podem ser detetadas, registadas e avaliadas pelas atividades da farmacovigilância. De entre estas reações destacam-se a intolerância gastrointestinal, disfunção renal, hipocalcemia, cancro de esófago (CE), dores ósseas, articular ou muscular, transtornos

inflamatórios oculares (TO), fibrilação auricular (FA) e reação de fase aguda (Simón, 2012). Contudo, as que têm demonstrado uma maior relevância em termos gravidade de casos observados, são a osteonecrose maxilar (ONM) e as fraturas atípicas femorais (FAFs) (Arboleya *et al.*, 2011; Verron e Bouler, 2014; Reyes, 2016).

Para cada reação adversa, estuda-se a que BF pode estar associado e qual a via pelo qual foi administrado. Posteriormente, tem que ser efetuada uma avaliação de risco-benefício para ser possível selecionar os doentes que podem continuar o seu tratamento e aqueles em que é necessária a suspensão deste (Palomar e Jacomet, 2011).

Ao efetuar esta seleção é possível diminuir o número de casos de reações adversas ou até de episódios mais graves (Arboleya *et al.*, 2011).

Face ao exposto, a realização deste trabalho teve como objetivo a revisão bibliográfica acerca do tema, “Bifosfonatos: Aspectos de segurança”, sendo esta dissertação de índole teórica, estando isenta de qualquer tipo de trabalho prático ou experimental.

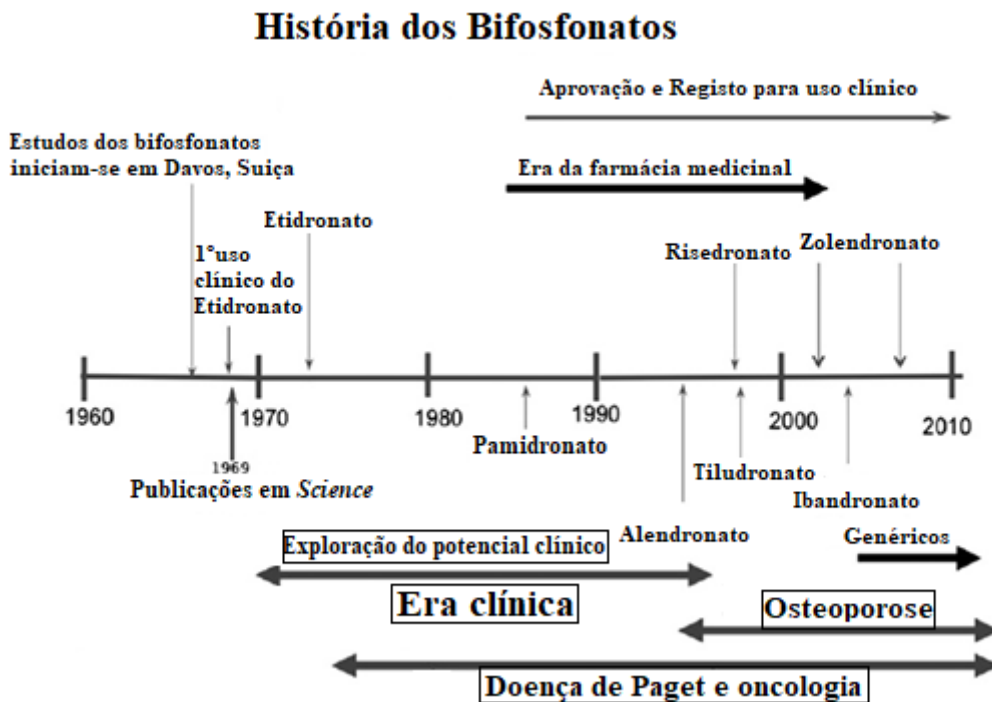
Em termos metodológicos, e tendo por base os objetivos delineados, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações, num período compreendido entre os meses de novembro de 2016 e setembro de 2017, utilizando como fontes de pesquisa científicas: o PubMed, o Science Direct e a b-On e em motores de busca tais como, o Google Académico e o AltaVista Search. A escolha destas bases de dados para a realização da pesquisa bibliográfica prende-se com o facto de serem as bases que em regra compilam o maior número de artigos científicos recentemente publicados na área da saúde. As palavras utilizadas na pesquisa foram: Bifosfonatos, Reações adversas, Biossegurança, Biotoxicidade.

Os critérios usados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica incluem o interesse para o tema, limitando a pesquisa para artigos científicos e estudos escritos com data de publicação de um período de 10 anos ou de ano anteriores cujo conteúdo é relevante e ainda com evidências experimentais acerca do tema dos quais se retirou a informação e os dados que conduziram à escrita desta tese.

### 1.1. Perspetiva histórica

Os BFs foram quimicamente sintetizados no século XIX. Têm sido usados os últimos 40 anos em prescrições médicas para o tratamento de diversas doenças (Figura 1).

A sua descoberta esteve ao cargo de Herbert Fleisch e Neuman, médicos, através da realização de ensaios *in vitro* com fluidos corporais. Nos seus estudos, estes cientistas repararam que os fluidos corporais se encontravam saturados em fosfato de cálcio e que uma adição de colagénio poderia atuar como um agente de nucleação para deposição de cristais de hidroxiapatite (Fleisch e Neuman, 1961).



**Figura 1.** História dos BFs (Adaptado de Russell e Graham, 2011).

Em 1930 os polifosfatos eram usados como amaciadores, inibindo a cristalização de sais de cálcio. Assim, Fleisch e Neuman concluíram que os compostos deste tipo poderiam ser classificados como reguladores naturais da calcificação. Descobriram também que a urina continha um inibidor de uma enzima da família da fosfatase. Inequivocamente,

demonstraram que esse inibidor presente na urina era o pirofosfato inorgânico (Fleisch e Bisaz, 1962).

Através da linha cronológica apresentada na figura 1 é possível observar que o início da história de BFs ocorreu por volta do ano 1967, quando se iniciaram os estudos em Davos, Suíça.

Inicialmente o uso desta classe de fármacos era desconhecido, pois não se conhecia o seu recetor e pensava-se que a biodisponibilidade oral dos mesmos rondava cerca de 1 % quando administrado via oral, o que fazia dos BFs um fármaco potencialmente inútil (Janner *et al.*, 1991).

Foi em 1969, que se deu o primeiro uso clínico do etidronato e também quando foram publicados os primeiros estudos na revista *Science*. A primeira publicação fazia referência aos efeitos do etidronato e do clodronato, descrevendo a formação e a dissolução de cristais, e também a calcificação vascular e reabsorção óssea (Francis e Briner, 1973; Fleisch *et al.*, 1969).

Neste ano, um estudo publicado na revista *Lancet* usou os BFs pela primeira vez em humanos, permitindo a publicação de um estudo feito em crianças com fibrodissplasia ossificante progressiva, usando o etidronato de sódio (Russell e Graham, 2011).

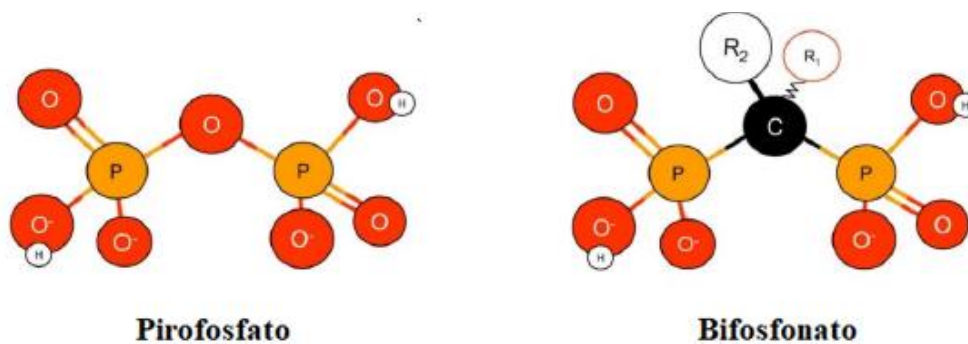
O potencial terapêutico desta classe de fármacos foi aprofundado na década de 70. Foram descobertas novas aplicações terapêuticas como o caso da doença de Paget e em patologias ósseas oncológicas (Smith *et al.*, 1971).

Entre 1970 e 1995 explorou-se o potencial clínico dos BFs e entre 1985 até 2010 ocorreu a aprovação e registo para uso clínico. Desde cerca de 1970 têm sido aprovados diferentes BFs usados em diferentes patologias, sendo uma das classes de fármacos amplamente usadas no tratamento de osteoporose hoje em dia (Russell e Graham, 2011; Verron e Bouler, 2014).

## 2. Bifosfonatos

### 2.1. Estrutura Química

Os BFs são compostos derivados quimicamente estáveis do pirofosfato inorgânico, um inibidor endógeno da calcificação dos tecidos moles e regulador da mineralização óssea encontrado em fluidos corporais como o plasma, urina e fluido sinovial. A estabilidade é conferida pelo átomo de carbono, o qual ocupa um lugar central, ligado simultaneamente a dois fosfatos, representados por P, (P-C-P) (Figura 2.), tornando os BFs capazes de escapar à degradação química e à hidrólise enzimática, aumentando o seu tempo de semivida plasmática (Socrates e Papapoulos, 2008).



**Figura 2.** Comparação da estrutura química do BF com a do pirofosfato (Adaptado de Khosla *et al.*, 2012).

Estes fármacos são excretados inalterados, uma vez que não são convertidos em metabolitos. A existência dos radicais  $R_1$  e  $R_2$ , ligados ao carbono central permite a existência de inúmeros fármacos, todos com características únicas (Figura 3) (Russell *et al.*, 2008; Verron e Bouler, 2014).

Estes radicais permitem que cada fármaco seja dotado de diferentes atividades terapêuticas, durações de ação e efeitos secundários, assim como outros parâmetros clínicos (Socrates e Papapoulos, 2008).

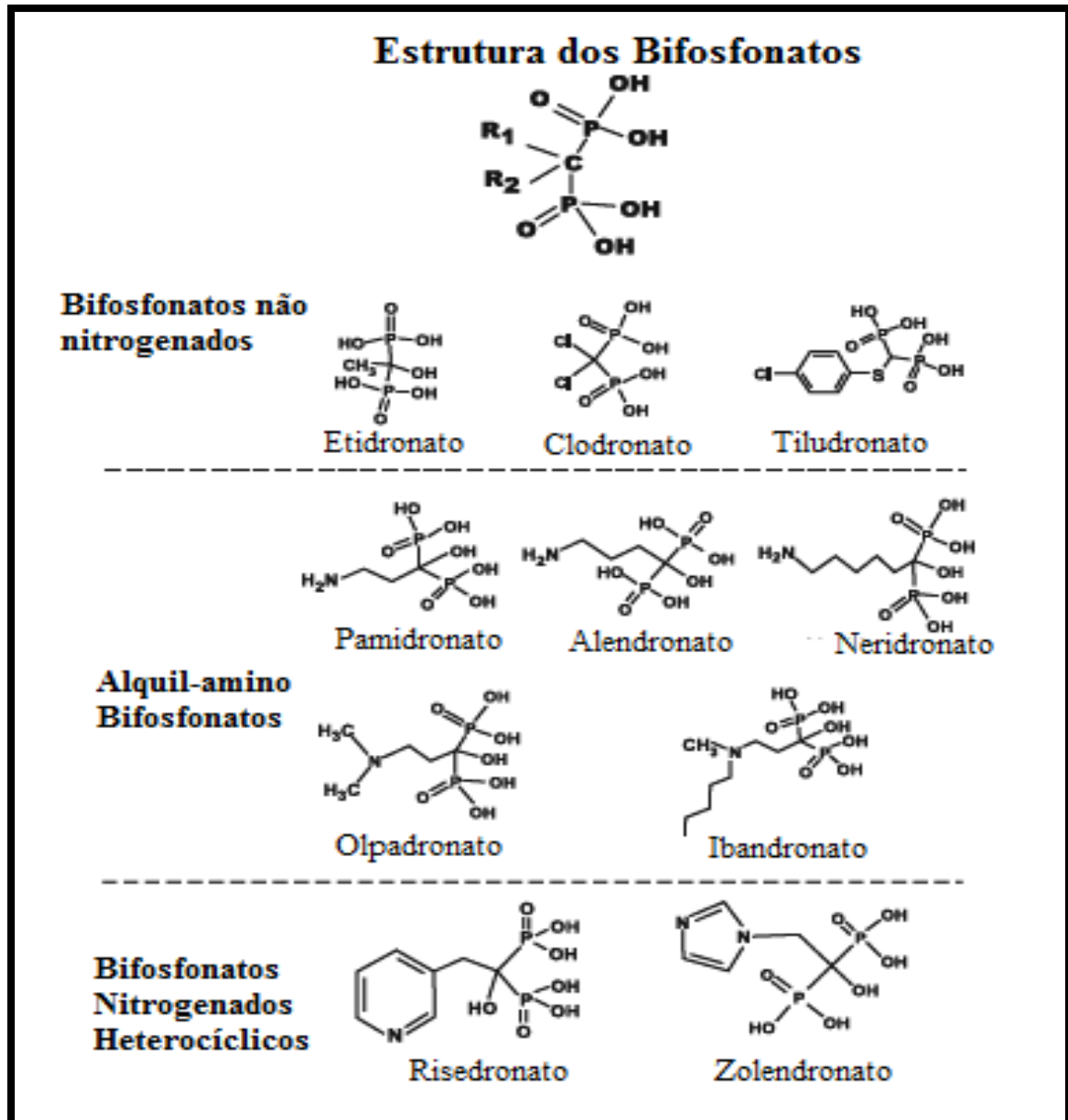
Modificações em R<sub>1</sub> alteram a capacidade do fármaco se ligar aos cristais ósseos, enquanto que alterações em R<sub>2</sub> alteram a potência terapêutica do BF (Pazianas, 2011).

São comumente divididos em duas classes consoante o seu mecanismo de ação (Figura 3.): os não nitrogenados e os nitrogenados (Pazianas, 2011).

Os não nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato), também classificados como os de primeira geração, induzem a formação de metabolitos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP), análogos dos BFs, que interferem com as enzimas metabólicas intracelulares. A citotoxicidade pode conduzir à apoptose das células osteoclásticas.

Os de segunda geração, chamados de nitrogenados, dividem-se nos alquilamino BFs (pamidronato, alendronato, neridronato, olpadronato e ibandronato) e nos BFs heterocíclicos (risedronato e zolendronato) (Torregrosa e Ramos, 2010). Esta classe chega a ser 10 a 1000 vezes mais potente, comparativamente com os da primeira geração (Russell *et al.*, 2008). O seu mecanismo centra-se na inibição da farnesil pirofosfatase, enzima que participa na via intracelular do mevalonato e na formação do colesterol, como produto final (Torregrosa e Ramos, 2010).

Por vezes, os BFs nitrogenados heterocíclicos são também chamados de BFs de terceira geração. Estes são dotados de maior atividade farmacológica, menos efeitos secundários e menor absorção ao nível ósseo (Green, 2004).



**Figura 3.** Estruturas químicas dos BFs baseadas nos respectivos mecanismos de ação (Adaptado de Russell *et al.*, 2008).

## 2.2. Farmacocinética

### 2.2.1. Absorção

Os BFs podem ser administrados por via oral ou por via IV. Quando usados oralmente, estes são absorvidos ao longo do trato gastrointestinal (Cremers e Papapoulos, 2011).

A passagem do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea é realizada por mecanismo paracelular, uma vez que esta classe de fármacos é dotada de baixa lipofilia, o que impossibilita o transporte transcelular através das barreiras epiteliais (Lin, 1996).

A classe de BFs nitrogenados, os alquilamino e os heterocíclicos, apresenta uma baixa absorção, com valores rondando os 0,7 %. A absorção está significativamente aumentada no caso dos BFs não nitrogenados, apresentando valores entre 2,0 e 2,5 % (Cremers e Papapoulos, 2011).

Segundo Lin (1996), a razão da diferença entre os valores das absorções apresentados para os dois grupos deve-se ao facto dos BFs nitrogenados possuírem massas moleculares significativamente maiores, em relação aos não nitrogenados.

Após várias tentativas para superar a insuficiente absorção de BFs, chegou-se à conclusão que a ingestão de alimentos que contêm iões bivalentes na sua constituição, como cálcio e magnésio, faz baixar ainda mais a percentagem de fármaco absorvida pelo organismo, uma vez que favorecem o processo de formações de quelatos. Para contornar este processo, é aconselhável a toma oral de BFs com água trinta minutos antes das refeições ou, alternativamente, até entre duas a três horas após as mesmas (Torregrosa e Ramos, 2010).

O uso de EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético), um forte agente quelante, permite que haja uma maior absorção dos BFs, uma vez que forma um quelato com o ião metálico (M),  $\text{EDTA-M}^{2+}$ , e desta forma o ião fica impossibilitado de complexar com o fármaco (Fleisch, 2015).

Um pH estomacal entre quatro e seis aumenta ligeiramente a absorção de BFs, uma vez que a estes valores de pH estes compostos se encontram não ionizados - na forma lipossolúvel. A pH fisiológico os BFs encontram-se carregados negativamente (Cremers e Papapoulos, 2011).

### **2.2.2. Distribuição**

Quando atingem a corrente sanguínea, os BFs dirigem-se rapidamente para os ossos. Este facto pode ser explicado através da elevada afinidade entre estes compostos farmacologicamente ativos e os cristais de hidroxiapatite. A taxa de entrada de BF no osso é rápida, podendo ser comparada com a entrada de cálcio e do fosfato (Fleisch, 1998).

Uma percentagem de fármaco absorvida é dirigida para os tecidos moles, designadamente, os rins, o fígado e o baço, correspondendo a uma distribuição extraóssea. Este tipo de distribuição leva à formação de complexos entre o cálcio ou o ferro e os BFs. Verifica-se que a formação destes complexos pode ser evitada se a dose administrada intravenosamente for menor e de forma mais lenta. A administração demasiado rápida leva, também a uma maior probabilidade de o doente apresentar insuficiência renal, devido à formação de agregados calcificados e insolúveis no sangue (Fleisch, 1998).

Cremers e Papapoulos (2011) demonstraram, através de estudos realizados utilizando compostos radiomarcados, que os BFs não são excretados a nível renal imediatamente após a sua distribuição.

### **2.2.3. Metabolização**

Os trabalhos efetuados por Lin (1996) demonstraram que os BFs são metabolicamente muito estáveis. A ligação P-C-P faz com que estes fármacos sejam resistentes a hidrólises *in vivo* feitas por enzimas endógenas, a reagentes químicos e também ao calor. Esta propriedade leva a que poucos BFs sejam metabolizados, sendo excretados de forma praticamente intacta na urina.

Alterações das cadeias laterais podem levar a uma metabolização intestinal, alterando a subsequente forma em que são excretados (Fleisch, 1998).

Em doentes com insuficiência renal, torna-se necessário fazer adaptação das doses de BFs administradas uma vez que as suas farmacocinéticas e farmacodinâmicas estão alteradas (Launay-Vacher e Deray, 2008). Desta forma são evitadas sobredosagens e respostas tóxicas (Mitchell *et al.*, 2000).

#### **2.2.4. Excreção**

Tal como anteriormente referido, a estabilidade dos BFs leva a que estes sejam excretados praticamente inalterados. A maioria do fármaco é excretada através da urina. Apenas uma pequena percentagem pode ser eliminada através da biliar, quando se faz uso da via parentérica. Este facto foi demonstrado através de estudos de farmacocinética efetuados por Carnevale e colaboradores (2000), usando o carbono (C14) marcado.

Em doses terapêuticas, os BFs são excretados por filtração glomerular, enquanto que em doses supra-terapêuticas a secreção tubular ativa tem um papel predominante. A excreção de BFs correlaciona-se bem com a função renal. Este facto foi demonstrado através da relação entre a depuração de creatinina e dos diferentes BFs como o pamidronato, risendronato, ibandronato e zolendronato. Dever-se-á, nesta sequência, efetuar um ajuste das doses, sobretudo em doentes com insuficiência renal, uma vez que os valores de concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), área sob a curva (AUC) e ainda a quantidade de BFs que vai ser acumulada a nível ósseo se encontram alterados (Cremers e Papapoulos, 2011).

Quando administrados intravenosamente, os BFs são removidos do plasma e excretados via renal nas primeiras 24 horas, com uma percentagem de 40 % (Cremers e Papapoulos, 2011).

### 2.3. Mecanismo de Ação

Os BFs possuem uma elevada afinidade para os cristais de hidroxiapatite, acumulando-se preferencialmente no osso e permanecendo pouco tempo na circulação sanguínea (Lin, 1996). Suprimem a atividade osteoclástica, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a densidade óssea (Sigua-Rodriguez *et al.*, 2014).

Após serem retirados da circulação, os BFs aderem ao osso, onde há uma elevada atividade osteoclástica. Quando os osteoclastos são ativos, os BFs são libertados, aumentando a concentração local destes fármacos (Russell *et al.*, 2008).

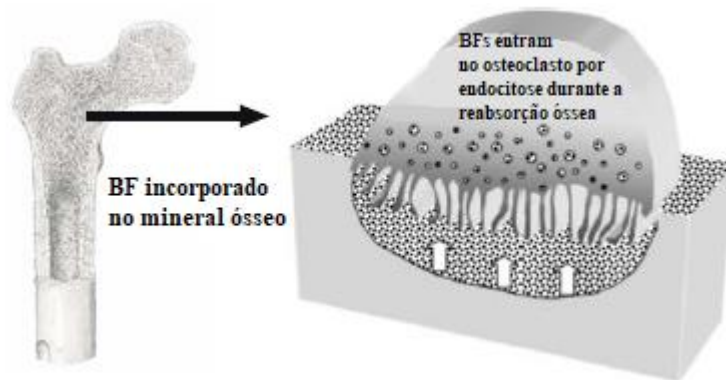
As duas classes de BFs, nitrogenados e não nitrogenados, caracterizam-se por se ligarem aos osteoclastos. Contudo diferem na forma como conduzem estas células à morte (Mandal, 2014; Reyes *et al.*, 2016).

Os BFs não nitrogenados são transformados em análogos citotóxicos de ATP, que se acumulam intracelularmente. A acumulação inibe a função mitocondrial dos osteoclastos, uma vez que a permeabilidade da membrana fica alterada, conduzindo à apoptose dos mesmos (Green *et al.*, 2004).

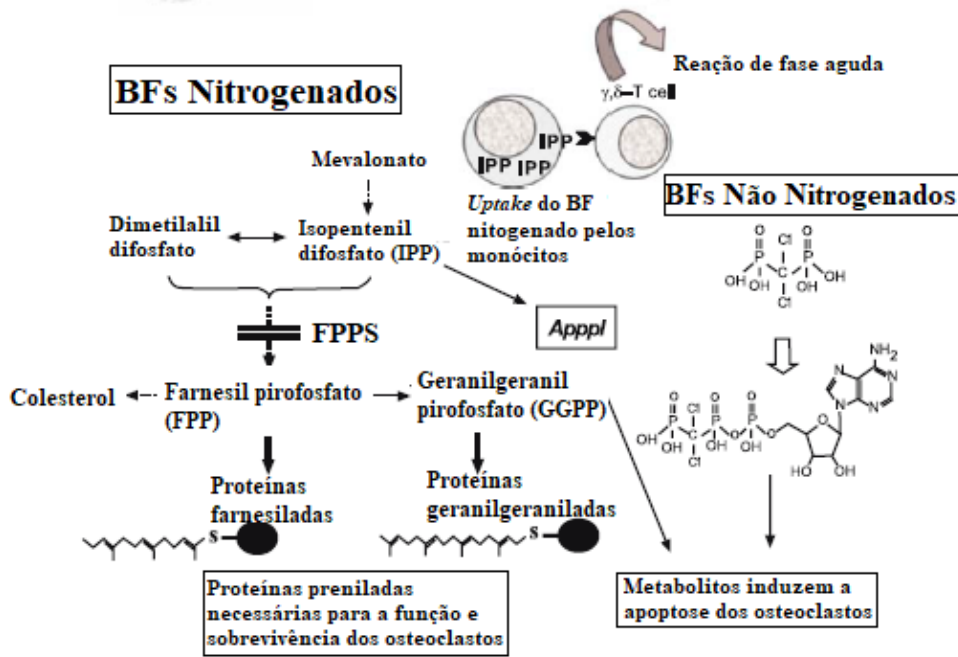
Os BFs nitrogenados, ao contrário dos não nitrogenados, não são transformados em metabolitos citotóxicos (Cremers e Papapoulos, 2011).

Esta última classe de BFs atua através de diferentes mecanismos. De facto, inibem a atividade, a formação e o recrutamento de osteoclastos para a superfície óssea. Consequentemente, as funções dos osteoclastos ficam comprometidas, conduzindo-os à morte. A enzima farnesil pirofosfato sintetase (FPPS), presente na via do mevalonato e responsável pela biossíntese de compostos importantes como o colesterol, é um dos alvos dos BFs nitrogenados. O farnesol e o geranylgeraniol, intermediários necessários para que haja ligação de pequenas proteínas à membrana celular, não são formados. O processo de prenilação, necessário à remodelação óssea, fica então comprometido (Figuras 4 e 5) (Green, 2004).

Em suma, após a ligação do fármaco ao mineral ósseo, os BFs são integrados nos osteoclastos por endocitose. Os BFs não nitrogenados como por exemplo, o clodronato e o etidronato são metabolizadas no citosol dos osteoclastos em análogos de ATP induzindo a apoptose dos osteoclastos. Os BFs nitrogenados inibem a FPPS, evitando assim a prenilação de pequenas proteínas GTPase (Guanosina trifosfatase) essenciais para a função e sobrevivência de osteoclastos. A inibição da FPPS também causa a acumulação de isopentenil difosfato (IPP), que é incorporado no ApppI (Adenosina trifosfato isopentenilo - um análogo do ATP capaz de induzir a apoptose dos osteoclastos). Após a administração intravenosa, a absorção transitória de BFs nitrogenados por monócitos provoca a acumulação de IPP, que ativa linfócitos T  $\gamma/\delta$  e desencadeia a reação de fase aguda (Russell *et al.*, 2008).



**Figura 4.** Incorporação do BF no osteoclasto (Adaptado de Russell *et al.*, 2008).



**Figura 5.** Mecanismo de ação dos BFs (Adaptado de Russell *et al.*, 2008).

#### 2.4. Indicações terapêuticas

Os BFs têm um papel predominante no tratamento da osteoporose. O seu primeiro uso clínico foi como inibidor da reabsorção óssea (Marx, 2008; Verron e Bouler, 2014). Contudo, ao longo dos anos têm sido a chave para o tratamento de inúmeras outras doenças. De facto, estes fármacos são considerados uma terapêutica de primeira escolha em doenças que afetem o metabolismo ósseo, assim como em tumores malignos como o mieloma múltiplo e outros com metástases ósseas, como nos cancros da próstata e da mama (Madrid e Sanz, 2009).

De seguida realiza-se uma pequena abordagem das principais doenças onde os BFs constituem uma das terapêuticas mais usadas, nomeadamente a doença de Paget, a osteoporose, o mieloma múltiplo, a osteogénese imperfeita e a doença de Gaucher.

### **2.4.1. Doença de Paget**

Foi em 1876 que esta doença foi descoberta pelo médico James Paget (Paget, 1887). Este distúrbio benigno e sistémico caracteriza-se por uma alteração na estrutura do osso, que aumenta a remodelação óssea. Esta osteíte deformante na estrutura do osso confina-se preferencialmente nas vertebrae, pelve, crânio e ossos longos dos membros inferiores. Nestes locais, o excesso de remodelação óssea, acompanhado de um aumento da atividade dos osteoclastos, torna o osso mais fraco e com maior propensão para a fratura e deformidade (Griz *et al.*, 2006).

A origem desta doença não é bem conhecida, contudo, pensa-se que está associada a fatores de ordem genética ou a infeções virais (Griz *et al.*, 2006).

As principais complicações desta doença incluem artrite degenerativa, deformações ósseas, perda de audição, hipercalcemia e aumento do débito cardíaco. A complicação mais rara é o osteossarcoma (Hosking *et al.*, 1996).

O tratamento é realizado principalmente com o uso de BFs, uma vez que estes fármacos têm a capacidade de inibir a reabsorção óssea, sendo, portanto, o tratamento de primeira escolha para a doença de Paget (Griz *et al.*, 2006).

### **2.4.2. Osteoporose**

A osteoporose é atualmente um problema de saúde pública, sendo uma patologia caracterizada por uma diminuição da massa óssea, o que aumenta a fragilidade do osso. O doente com osteoporose apresenta uma maior propensão para fraturas ósseas podendo estas ser de origem espontânea ou traumática (Lirani e Lazaretti, 2010; Wang *et al.*, 2017).

Esta doença é silenciosa uma vez que não apresenta sintomas e o seu diagnóstico só é feito quando há ocorrência de uma fratura (National Institutes of Health, 2015).

Ao longo dos anos têm-se desenvolvido medidas ao nível farmacológico e não farmacológico com intuito de diminuir o risco de fraturas. A prática de exercício físico é imprescindível e a principal medida não farmacológica. O tratamento farmacológico tem demonstrado problemas relacionados com a segurança e eficácia, a longo prazo (Lazaretti e Lirani, 2010).

A nível farmacológico, a classe de fármacos mais utilizada inclui os BFs. Em 1995, o alendronato foi administrado oralmente. Contudo, a adesão ao tratamento não foi elevada já que há necessidade de um grande número de tomas diárias. Posteriormente, o risendronato permitiu diminuir o número de tomas para uma toma semanal ou mensal, de doses variáveis. O ácido zolendróico, o mais recente BF, também chamado de BF de 3<sup>a</sup> geração, tornou-se a forma mais cómoda e com maior aderência ao tratamento. Este pode ser administrado numa única toma anual através da via IV (Khajuria *et al.*, 2011).

### **2.4.3. Mieloma múltiplo**

O mieloma múltiplo é um tipo de cancro com origem na medula óssea e caracteriza-se por um aumento do número de plasmócitos. Estas células, no organismo saudável, são responsáveis pela produção de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), anticorpos naturais contra as infeções (Silva *et al.*, 2008).

No mieloma múltiplo há uma produção excessiva de plasmócitos que compromete o normal funcionamento da medula óssea. As células sanguíneas como os eritrócitos, os glóbulos brancos e as plaquetas são também afetados. Como consequência do aparecimento desta doença, compromete-se o normal funcionamento do sistema imunológico, dos rins e dos ossos (Associação portuguesa contra a leucemia).

Há aparecimento de lesões líticas no osso, uma vez que está aumentada a secreção de citocinas de origem inflamatória que aumentam a atividade osteolítica, causando osteopenia e osteoporose. Estas lesões levam ao aparecimento de dor, fraturas e compressão da espinal medula, aumentando a necessidade do uso de analgésicos e de procedimentos cirúrgicos (Tian *et al.*, 2003).

Os BFs demonstraram ter atividade inibitória na atividade osteolítica de modo eficaz e seguro, sendo uma favorável alternativa para o tratamento da lesão óssea no múltiplo mieloma (Mehrotra, 2009).

#### **2.4.4. Osteogénese imperfeita**

Classifica-se como um distúrbio ósseo, de origem genética caracterizado por fragilidade e baixa massa óssea (Rauch e Glorieux, 2004).

Os doentes sofrem fraturas com frequência, mesmo sem serem expostos a um traumatismo. A baixa estatura, deformidades ósseas e escolioses são o resultado das repetidas fraturas, o que obriga os doentes a ficar dependentes de uma cadeira de rodas, na maioria das vezes. Através de vários estudos foi possível verificar que o *turnover* ósseo em doentes com osteogénese imperfeita está aumentado. O maior avanço da doença foi a introdução de BFs no seu tratamento uma vez que estes são potentes inibidores da reabsorção e *turnover* ósseo (Kataventin *et al.*, 2012).

O uso de BFs também aumenta a sobrevivência dos osteoclastos e osteócitos. O pamidronato foi o tratamento escolhido em casos moderados e severos e demonstrou aumento da massa óssea, diminuindo o número de fraturas e proporcionando um normal crescimento. Contudo, é necessária uma maior investigação para possibilitar esquemas de dosagem e duração da terapia. (Landesberg *et al.*, 2009).

#### **2.4.5. Doença de Gaucher**

Trata-se de um distúrbio de origem metabólica de domínio hereditário autossómico recessivo. Este distúrbio acontece quando há uma anomalia na produção da enzima  $\beta$ -glucocerebrosidase e o seu substrato, glucocerebrosídeo, acumula-se no organismo. A acumulação do substrato ocorre predominantemente no fígado, baço e na medula óssea (Guggenbuhl *et al.*, 2007).

A maioria dos doentes tem complicações ao nível ósseo, afirmando esta ser a manifestação mais incapacitante da doença. Os sintomas como dor óssea grave, osteopenia, fraturas e mobilidade comprometida necessitam de um tratamento, a fim de melhorar a qualidade de vida do doente. Com a administração IV de pamidronato e alendronato demonstrou-se aumento da densidade mineral óssea e diminuição na dor, o que torna os BFs compostos imprescindíveis no tratamento da Doença de Gaucher (Landesberg *et al.*, 2009).

#### **2.4.6. Gravidez e lactação**

Na gravidez e lactação, o uso de BFs causa controvérsia. Embora os BFs sejam usados maioritariamente por mulheres na menopausa, em alguns casos, como a osteogénese imperfeita e osteoporose pré-menopausa, tornam este ponto bastante relevante. Ainda não é conhecido se os BFs têm capacidade de passagem transplacentária ou se afetam a fertilidade. Ainda não há registo de teratogenicidade em modelos Humanos, nem em animais. Os relatos de mulheres grávidas são escassos (Arboleya *et al.*, 2011; Reyes *et al.*, 2016).

Não há igualmente estudos que comprovem a passagem de BFs para o leite materno. São necessários mais ensaios para avaliar a segurança de uso de BFs na gravidez e na lactação (Arboleya *et al.*, 2011).

A FDA (*Food and drug administration*) classifica os BFs no grupo de risco C caracterizado de não existir informação ou não terem sido feitos estudos em animais (Arboleya *et al.*, 2011). Por enquanto, recomenda-se um uso prudente dos BFs nas grávidas e nas mulheres que amamentam.

A Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recomenda a retirada do BFs seis meses antes da gravidez e necessidade de uso de protocolos de segurança em mulheres pré-menopausa (Ostenesen *et al.*, 2006).

### **3. Reações adversas associadas ao uso de BFs**

Ao longo dos últimos anos têm sido identificadas algumas complicações associadas ao uso de BFs (Arbolea *et al.*, 2011). Diversos efeitos adversos têm sido relacionados aos BFs podendo estes ser divididos num grupo não relacionado com o esqueleto, que abrange a intolerância gastrointestinal, a toxicidade renal, a hipocalcemia e a reação de fase aguda. Por outro lado, tem igualmente sido demonstrado efeitos associados com o esqueleto, como FAFs, comprometimento da cicatrização de fraturas e ONM (Lewiecki, 2011; Reyes *et al.*, 2016).

A farmacovigilância tem sido a principal chave para a identificação destas complicações permitindo avaliar o risco/benefício para cada doente. De seguida realizar-se-á uma descrição das reações adversas dos BFs na ONM, nas FAFs, nos TO, no CE, na FA e na dor óssea, articular ou muscular.

#### **3.1. Osteonecrose do maxilar**

##### **3.1.1. Considerações gerais**

A ONM é definida como uma lesão da gengiva que não regenera, deixando o osso maxilar ou mandibular exposto (Khosla *et al.*, 2007; Khan *et al.*, 2015).

Quando há desenvolvimento de ONM, o doente apresenta dor moderada na zona da lesão acompanhada de febre. Os fatores de risco associados a esta doença não são totalmente conhecidos. No entanto, uma má higiene oral, próteses mal colocadas, histórico de extrações dentárias ou outro tipo de cirurgia parecem estar associados ao início da doença (Khosla *et al.*, 2007; Verron e Bouler, 2014).

O diagnóstico desta patologia é feito em primeiro lugar através de uma observação das lesões utilizando-se como meio de diagnóstico o raios-X. As imagens radiográficas não são específicas, assim tais lesões podem requerer biopsia ou ressonância magnética nuclear (RMN), para exclusão de metástases. É necessário descartar doenças com

sintomatologia semelhante à ONM, como por exemplo, a que surge em doentes oncológicos com presença de metástases nos maxilares submetidos a radioterapia (Morag *et al.*, 2009).

### 3.1.2. Relação com BFs

Em 2002 foram relatados os primeiros casos de ONM associada ao uso de BFs e desde esse ano o número de casos aumentou exponencialmente (Arboleya *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2017b).

Em 2009, a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) definiu os seguintes critérios para o diagnóstico de ONM relacionado com BFs: **1.** Tratamento atual ou prévio com BFs; **2.** Osso exposto na região maxilofacial que persiste há mais de oito semanas; e **3.** Sem história de radioterapia nos maxilares (Ruggiero *et al.*, 2009).

Inicialmente, pensava-se que este efeito adverso ocorria apenas em doentes tratados com BFs por via IV, contudo, alguns pacientes tratados com BFs oralmente também demonstraram aparecimento de ONM (Sampaio *et al.*, 2011; Migliorati *et al.*, 2013).

Apesar dos BFs por via IV serem utilizados no tratamento de metástases ósseas, o seu uso tem demonstrado indução de ONM (Figura 6). Os sintomas geralmente incluem dificuldades em comer e falar, edema, dor, sangramento, parestesia do lábio inferior e perdas dentárias. O facto da ONM estar apenas associada ao maxilar e à mandíbula levanta dúvidas e controvérsias (Rosini *et al.*, 2015).

Depois de várias pesquisas foi possível identificar uma elevada remodelação contínua óssea nos maxilares devido ao número de microfraturas frequentes e ao *stress* mecânico a que estes estão sujeitos (Burr e Allen, 2009).

A mandíbula parece apresentar condições anatómicas e fisiológicas necessárias ao desenvolvimento de ONM. Pensa-se que a supressão da remodelação óssea mediada pelos BFs tenha aqui um efeito maior, onde a taxa de remodelação óssea é superior do que em

outras localizações do esqueleto (Ruggiero, 2013; Ruggiero *et al.*, 2014). O facto de a mandíbula ser uma área pouco vascularizada não facilita os tratamentos. A dose e duração do tratamento são fatores importantes, uma vez que doentes submetidos a um tratamento mais longo e a doses superiores têm maior probabilidade de desenvolver ONM (Sampaio *et al.*, 2011; Verron e Bouler, 2014; Jang *et al.*, 2017).



**Figura 6.** Osteonecrose na região retromandibular esquerda relacionada com o uso de BFs (Retirado de Passeri *et al.*, 2011).

BFs administrados por via oral e IV com diferentes indicações provocaram elevados números de casos de ONM. Atualmente, foram criadas algumas recomendações as quais devem ser seguidas pelos diferentes profissionais de saúde, sendo elas (Arboleya *et al.*, 2011):

1. Antes de iniciar o tratamento com BFs é necessário fazer uma avaliação do risco-benefício tendo em conta que um uso prolongado do fármaco constitui um dos fatores para o desenvolvimento de ONM;
2. Ao ser iniciado o tratamento com BFs, as seguintes medidas dentárias preventivas devem ser realizadas:
  - a. *Check-up* dentário e revisões odontológicas periódicas;
  - b. Sintomas como dor e inflamação devem ser motivo de visita ao dentista;
  - c. Quando são necessárias intervenções dentárias, o profissional de saúde deve ter em consideração a conservação máxima da peça dentária;

- d. Se necessários procedimentos e extrações invasivos o doente deve ser encaminhado para centros especializados com profissionais experientes na patologia de ONM;

Em 2009, Ripamonti e colaboradores investigaram a ocorrência de ONM antes e depois do uso das medidas preventivas acima descritas em pacientes tratados com BFs. Foi observado uma diminuição de 3,2 % para 1,3 % de ONM nos pacientes no qual as medidas foram aplicadas corretamente.

Em pacientes sem ONM tratados com BFs e que são submetidos a um procedimento invasivo deve ser feita uma suspensão do BF antes da intervenção. Apenas após vários meses da intervenção a remodelação óssea encontra-se diminuída e a retoma do tratamento pode ser feita de forma relativamente segura, evitando-se um dos fatores de risco de maior relevância para o desenvolvimento de ONM (Arboleya *et al.*, 2011).

A patogénese da doença não é totalmente conhecida. Uma das hipóteses sugere que o uso de BFs provoca uma supressão excessiva da remodelação óssea, excesso de microfraturas, apoptose de osteócitos e necrose da matriz (Hoefert *et al.*, 2010).

As comorbidades como obesidade e uso crónico de corticoides são fatores de risco, embora esta relação não esteja clara. O uso de glucocorticoides para o tratamento oncológico e do ácido zolendronico, usados num longo período de tempo constituem um factor de risco para desenvolvimento de ONM (Khosla *et al.*, 2007).

Os fatores de risco locais como a cirurgia bucal, a colocação de implantes dentais, as extrações, a cirurgia periodontal envolvendo lesões ósseas, a presença de exostoses ósseas (tórus lingual e palatino) e as próteses mal-adaptadas aumentam o risco de ONM. Relativamente aos fatores de risco demográficos e sistémicos, os estudos são escassos. O género parece não ter qualquer relação. Entretanto, a raça branca, a idade elevada e ser fumador parecem aumentar o risco. O mesmo não ocorre com o consumo de álcool (Passeri *et al.*, 2011).

De acordo com alguns estudos, e apesar de ocorrência rara, existem evidências da associação do uso dos BFs e da ONM que afeta a qualidade de vida de pacientes já comprometidos fisicamente. Os pacientes que usam os BFs, nomeadamente por administração IV, mas também na forma oral por longos períodos, devem ser monitorizados para prevenir a ONM (Arboleya *et al.*, 2011).

## 3.2. Fraturas atípicas do fêmur

### 3.2.1. Considerações gerais

Em 2005 foram reportados os primeiros casos de FAFs (Arboleya *et al.*, 2011). Trata-se de uma fratura transversal ou oblíqua com espessamento focal ou endosteal do córtex lateral com evidência mínima ou nula de fragmentação (Lo *et al.*, 2016).

As fraturas atípicas são muitas vezes de origem não traumática. Contudo, alguns autores consideram aspectos radiográficos específicos como traço de fratura transversal ou oblíquo, espessamento ou fratura da cortical lateral (Figura 7). Apesar desta diversidade conceptual, as FAFs caracterizam-se sempre pela localização, envolvendo a região subtrocantérica e a diáfise femoral (Arboleya *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2016).

As FAFs também podem resultar de pequenos traumatismos, fraturas de *stress* e ainda do uso de alguns medicamentos como os corticoides e os inibidores de bomba de prótons. O principal sintoma de FAF é a dor prodrômica na região da virilha ou na coxa, sendo a bilateralidade uma característica comum (Dennis *et al.*, 2010; Jang *et al.*, 2017).



**Figura 7.** Fratura diafisária do fêmur esquerdo em paciente do sexo feminino com 75 anos sujeita a terapêutica com BFs (Retirado de Bettencourt *et al.*, 2011).

### 3.2.2. Relação com BFs

Apesar do uso dos BFs ser um dos tratamentos de primeira escolha para a osteoporose têm vindo a ser registados casos de FAF associados ao uso desta classe de fármacos. Este facto contraditório levantou algumas dúvidas quanto à eficácia e à segurança do seu uso (Pazianas *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016).

O mecanismo pelo qual os BFs conduzem à ocorrência de FAFs ainda não é totalmente conhecido. Com a toma de BFs, o funcionamento normal dos osteoclastos está inibido, impossibilitando o normal funcionamento da remodelação óssea (Suresh *et al.*, 2013). Desta forma, a reparação de microfissuras e fraturas de *stress* fica comprometida, podendo fazer com que pequenas fraturas evoluam para uma fratura completa (Lo *et al.*, 2016).

A ocorrência deste efeito adverso é muito baixa. De facto, estima-se que apenas 7,8 em 100000 pessoas com mais de 60 anos desenvolvem FAFs, números confirmados por ensaios clínicos (Arboleya *et al.*, 2011).

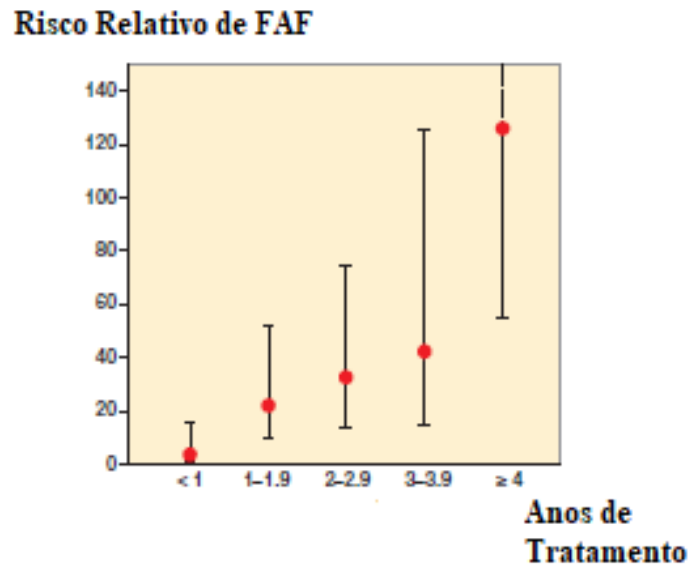
Para fazer a identificação de uma FAF foram criados critérios *major* e *minor*. Para diagnosticar uma FAF, todos os critérios *major* têm que ser preenchidos. Os critérios *minor* podem associar-se aos *major*, mas não são suficientes para identificar uma FAF (Tabela 1) (Giordano *et al.*, 2013).

**Tabela 1.** Critérios *major* e *minor* para identificação de FAF (Adaptado de Giordano *et al.*, 2013).

Critérios <i>major</i>	Critérios <i>minor</i>
Sem histórico de traumatismo local ou de baixa energia.	Sintomas prodrómicos (dor na coxa ou zona inguinal).
Localização na região subtrocantérica ou diafisária do fémur.	Espessamento das corticais da diáfise do fémur.
Fratura com traço transversal ou oblíquo.	Aumento do perióstio no córtex externo.
Fratura simples, não fragmentada.	Atraso na consolidação.
Fraturas completas desenvolvem um <i>spike</i> medial envolvendo o córtex interno, enquanto que as fraturas incompletas envolvem apenas o córtex externo.	Comorbilidades (artrite reumatoide, raquitismo, osteomalacia e osteodistrofia renal) ou uso de algum(ns) medicamento(s) como BFs, glucocorticoides ou inibidores da bomba de protões.
	Associação de sintomas e fraturas bilaterais.

Em 2014, Schilcher e colegas (2015) realizaram um estudo sobre o risco de desenvolvimento de fraturas do fémur durante, e após, o uso de BFs. O estudo consistiu numa análise retrospectiva feita em pacientes suecos do sexo masculino e feminino com

idade igual ou superior a 55 anos. Através da figura 8 é possível concluir que o risco de desenvolvimento de fraturas em mulheres aumenta quando o tratamento é igual ou superior a 4 anos com BFs.

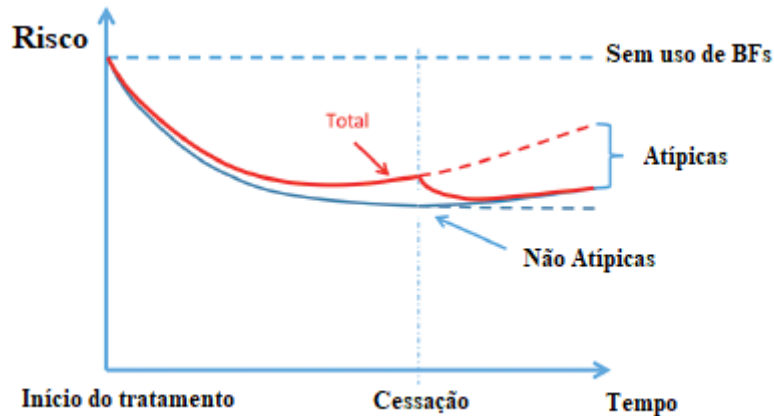


**Figura 8.** Risco de desenvolvimento de fraturas em mulheres em relação aos anos de tratamento com BFs (Adaptado de Schilcher *et al.*, 2015).

No gráfico da figura 9 é possível identificar duas curvas. A curva a vermelho está associada ao risco de desenvolvimento de FAFs com a toma de BFs. É notório que quando ocorre cessação do tratamento com BFs, o risco de desenvolvimento de FAFs diminui rapidamente. A curva a azul traduz o caso do uso de BFs para tratamento preventivo de fraturas em doentes osteoporóticos. Verifica-se que após cessação de tratamento com BFs, a ação destes últimos mantém-se (Schilcher *et al.*, 2015).

Com este estudo foi possível concluir que existe uma forte dependência entre o uso de BFs e o desenvolvimento de FAFs. O risco de desenvolvimento de FAFs aumenta de forma constante em relação à duração do tratamento e diminui rapidamente quando há supressão do mesmo. Schilcher e colaboradores concluíram também que a relação risco-

benefício do uso de BFs é favorável nos primeiros 5 anos de tratamento. Após este período, o uso para prevenção de fraturas comuns é inviável e o risco de FAFs é aumentado e, neste sentido, o uso de BFs deve ser limitado em relação à duração do tratamento (Schilcher *et al.*, 2015).



**Figura 9.** Risco de desenvolvimento de FAF. Linha azul indica risco de fratura não atípica; Linha vermelha indica o risco de FAF (Adaptado de Schilcher *et al.*, 2015).

Recentemente, alguns autores perceberam que o aparecimento de FAF poderia também estar relacionado com a etnia e raça dos indivíduos. Em abril de 2016, Lo *et al.* estudaram a incidência de FAFs em mulheres caucasianas e asiáticas. Através de dados provenientes do norte da Califórnia, analisaram-se 48390 mulheres com idade igual ou superior a 50 anos que iniciaram terapêutica oral com BFs entre 2002 e 2007 (65,3 % mulheres brancas, 17,1 % asiáticas, 9,5 % hispânicas, 4,1 % negras e 4,0 % desconhecidas). Os investigadores concluíram que as mulheres asiáticas têm um maior risco de desenvolvimento de FAFs, sendo este cerca de 7 vezes maior, em comparação com mulheres de outras raças. Este facto deve-se à geometria femoral única das asiáticas comparadas com a raça caucasiana, uma vez que aquelas têm ossos de tamanho mais reduzido, menor comprimento do eixo do colo femoral e maior curvatura do fémur. Todos estes pontos fazem com que o fémur esteja sujeito a uma maior tensão cortical lateral, contribuindo para maior uma probabilidade de desenvolvimento de FAFs (Lo *et al.*, 2017).

Os profissionais de saúde devem sempre ter em atenção o aparecimento de dor em pacientes sujeitos a tratamento com BFs a longo prazo e, se necessário, proceder à realização de radiografias para esclarecer dúvidas no diagnóstico.

A suspensão do tratamento com BFs deve ser feita sempre que ocorra um episódio de FAF, optando por outra terapia (Arboleya *et al.*, 2011).

### **3.3. Transtornos oculares (TO)**

#### **3.3.1. Considerações gerais**

Os TO, como conjuntivite, esclerite, episclerite, queratite e uveítes são causadas pelo uso de BFs (Pazianas *et al.*, 2013).

Uveítes e episclerites são as doenças oculares inflamatórias associadas a uma maior percentagem de morbidade. Ambas requerem tratamento imediato, uma vez que podem trazer complicações como cataratas, glaucoma, edema macular e perfuração escleral (Etminan *et al.*, 2012).

Os seus principais sintomas das episclerites incluem irritação média, fotofobia e eritema. No que concerne às uveítes, a sintomatologia principal consiste em: dor, fotofobia, visão turva, miose e exsudado (McKague *et al.*, 2010).

#### **3.3.2 Relação com os BFs**

Desde 1990, casos de TO associados ao uso de BFs têm sido relatados (McKague *et al.*, 2010). A complicação mais frequente é a conjuntivite, contudo a sua incidência é baixa. A uveíte tem menor frequência, mas é considerada a complicação mais grave associada ao uso de BFs. A sua incidência é baixa, cerca de 2 a 5 casos em 10 000 pacientes (Arboleya *et al.*, 2011).

Os TO são maioritariamente associados aos BFs administrados via IV. O mecanismo pelo qual os BFs provocam TO não é totalmente conhecido, pensa-se que pode estar associado à libertação de mediadores inflamatórios (Etminan *et al.*, 2012).

Para se determinar se o aparecimento dos TO está relacionado com a toma de BFs deve ter-se em atenção os seguintes aspetos (McKague *et al.*, 2010):

1. Se os BFs são administrados via parenteral, os sintomas de reação adversa aparecem cerca de 48 a 72 horas após início do tratamento, ao contrário da via oral na qual os sintomas aparecem 6 a 8 semanas após início do tratamento;
2. Sintomas não respondem a antibióticos e podem responder a corticosteroides tópicos ou sistêmicos;
3. Sintomas desaparecem após suspensão do BF, podendo ou não requerer tratamento com corticosteroide tópico ou sistêmico;
4. Sintomas reaparecem após restituição do tratamento com BFs.

Após se concluir que o aparecimento dos sintomas se deve à toma de BFs, deve ponderar-se a continuação ou a suspensão do tratamento (McKague *et al.*, 2010).

No caso de episclerite, queratite e uveíte por vezes a mudança de um BF para outro é suficiente para desaparecimento do TO em causa. Contudo, em alguns casos é mesmo necessária a suspensão total do tratamento. Quanto às conjuntivites relacionadas com a toma de BFs, a continuação da toma tende normalmente a agravar os sintomas. Nas esclerites a toma de BFs deve ser imediatamente interrompida (McKague *et al.*, 2010).

As seguintes *guidelines* foram estabelecidas para os pacientes que recebem tratamento com BFs (Waldek *et al.*, 2003):

1. Pacientes com perda de visão ou dor ocular devem ser vistos por um oftalmologista o mais rápido possível;
2. A conjuntivite pode ser autolimitada e raramente necessita de tratamento. Pode haver diminuição de intensidade da conjuntivite quando das exposições subsequentes de BF;
3. Mais do que um TO pode correr em simultâneo (episclerite e uveíte, por exemplo) e pode ser necessária a suspensão do tratamento com o BF;
4. Se os sintomas não são graves, pode ser continuada a terapia com o mesmo BFs, ou outro similar, desde que o paciente esteja sujeito a monitorização;

5. Sintomas graves e esclerite devem ser procedidos da descontinuação imediata do BFs.



**Figura 10.** Descrição de um caso clínico efetuado por McKague e colaboradores (2010).

Em 2010, McKague e colaboradores descreveram um caso clínico envolvendo uma doente com 65 anos diagnosticada com osteoporose. O esquema apresentado na figura 10 demonstra todo o percurso efetuado pela paciente. O tratamento consistia em 70 mg de alendronato via oral, uma vez por semana, de forma a evitar futuras fraturas. Após início do tratamento, a paciente sentiu um ardor em ambos os olhos que a fez deslocar ao oftalmologista, sendo-lhe diagnosticada uma conjuntivite alérgica. Meses depois os sintomas oculares não melhoraram e a paciente experimentou diversas medicações, incluindo gotas lubrificantes, vasoconstritores e anti-histamínicos em gotas e

comprimidos. Não obteve efeito e os sintomas persistiram. Após 19 meses, continuando a sintomatologia a paciente foi de férias e esqueceu-se da toma de alendronato. Dez dias após pausa na toma do BF os sintomas oculares desapareceram. No regresso a casa a toma de BF foi retomada e os sintomas oculares voltaram 2 semanas depois. Numa deslocação à farmácia a paciente questionou o farmacêutico à cerca da possível relação entre o BF e o aparecimento dos sintomas oculares. Este, após pesquisas científicas, telefonou ao médico da paciente e aconselhou uma possível suspensão do BF. No ano seguinte a paciente substituiu o alendronato por outros BFs em diferentes dosagens, mas nenhum deles foi bem-sucedido no desaparecimento dos TO. Desta forma, a paciente e o médico optaram por outra alternativa terapêutica para a osteoporose (McKague *et al.*, 2010).

Este caso clínico demonstra a ligação entre a toma de BFs e aparecimento de TO, os quais podem ser responsáveis por perda de qualidade de vida para os pacientes.

Diversas publicações sugerem que o uso de fármacos pode estar associado a efeitos adversos nos olhos. No entanto, a uveíte induzida por fármacos representa menos de 0,5 % dos casos. Existem 10 critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) para que determinado fármaco possa causar efeitos adversos oculares (tabela 2). Raramente um fármaco obedece aos 10 critérios que estabelecem com certeza a causalidade (Naranjo *et al.*, 1981).

As maiorias das reações adversas oculares inflamatórias (uveíte, esclerite e conjuntivite) dos BFs publicados estão relacionadas com a administração de pamidronato e de alendronato. Contudo, alguns estudos também referem o risedronato, o clodronato e o ibandronato como possíveis causadores destas reações adversas (Vidal *et al.*, 2011).

Outras reações, como visão desfocada ou anormal, ou conjuntivite também foram relatadas com etidronato e tiludronato, apesar do risco de desenvolver esclerite ou uveíte foi estimado em 7,9 casos em 10 000 indivíduos. O risco foi ainda menor num outro estudo observacional, no qual se avaliou a frequência de distúrbios oftalmológicos em pacientes tratados com risedronato. (Vidal *et al.*, 2011)

O mecanismo pelo qual os BFs podem produzir estes distúrbios oculares não é conhecido com precisão. Inicialmente, as reações adversas oculares com BFs estavam relacionadas à estrutura química dos aminofosfonatos, como alendronato, pamidronato e risedronato. Estes fármacos podem estimular a libertação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral e as interleucinas 1 e 6, o que poderia contribuir para uma reação imunológica, na qual a úvea seria o órgão alvo. No entanto, os BFs não nitrogenados, tais como o clodronato e o etidronato, também foram associados a estas patologias. No caso do clodronato, as reações oculares podem estar relacionadas a uma reação idiossincrática, ao invés de um processo mediado por citocinas (Vidal *et al.*, 2011).

**Tabela 2.** Dez critérios da OMS para que determinado fármaco possa causar efeitos adversos oculares (Adaptado de Naranjo *et al.*, 1981)

<b>Para avaliar a reação adversa ao fármaco, por favor responda ao seguinte questionário e calcule a pontuação</b>		
	Sim	Não
<b>1. Existem relatórios conclusivos anteriores a esta reação?</b>	+1	0
<b>2. A reação apareceu após administração do fármaco suspeito?</b>	+2	-1
<b>3. A reação adversa melhorou após descontinuação do fármaco ou administração de um antagonista?</b>	+1	0
<b>4. A reação adversa reapareceu após restabelecimento do fármaco?</b>	+2	-1
<b>5. Existem outras causas (que não incluem o fármaco) que possam ter causado a reação?</b>	-1	+2
<b>6. A reação reapareceu quando foi administrado um placebo?</b>	-1	+1
<b>7. O fármaco foi detetado no sangue (ou noutro fluido) em concentrações tóxicas?</b>	+1	0
<b>8. A reação adversa tornou-se mais severa após aumento da dose do fármaco ou menos severa quando a dose foi diminuída?</b>	+1	0
<b>9. O paciente sofreu anteriormente reações similares ao mesmo fármaco ou a um similar?</b>	+1	0
<b>10. A reação adversa foi confirmada por alguma evidência objetiva?</b>	+1	0

Se a pontuação final for:

- Igual ou superior a 9, existe uma reação adversa ocular;
- Entre 5 e 8, existe uma provável reação adversa ocular;
- Entre 1 e 4, existe uma possível reação adversa ocular;
- Valor igual a 0, existe uma duvidosa reação adversa ocular.

### **3.4. Cancro do esófago**

#### **3.4.1. Considerações gerais**

Os estudos pré-clínicos com BFs demonstravam que esta classe de fármacos era dotada de propriedades anti-tumorais (Vinogradova *et al.*, 2013). Contudo, nos últimos anos, relatos de distúrbios gastrointestinais têm sido descritos (Suresh *et al.*, 2013; Reyes *et al.*, 2016).

Os BFs, em particular o alendronato, são conhecidos por causar dispepsia e lesões inflamatórias, tais como esofagite erosiva e anomalias da mucosa (Wright *et al.*, 2012).

As células gigantes multinucleadas têm sido encontradas em exsudados esofágicos, demonstrando uma possível ligação entre toma de BFs e aparecimento de cancros do trato gastrointestinal (Wright *et al.*, 2012; Reyes *et al.*, 2016).

#### **3.4.2. Relação com os BFs**

Em 1995, o alendronato, um BF, foi aprovado. O seu único efeito adverso notável era a intolerância gastrointestinal que provocava (Wysowski *et al.*, 2009; Reyes *et al.*, 2016).

Em 2009, foram reportados por Wysowski e co-autores os primeiros casos que ligavam o aparecimento de CE à toma de alendronato. Os investigadores tiveram por base aparecimentos histológicos de material cristalino similar aos comprimidos de alendronato em pacientes com esofagite erosiva e anomalias da mucosa esofágica. Este acontecimento sugeria um potencial efeito carcinogénico por parte do alendronato e era suficiente para explicar o número de casos reportados. Contudo, o estudo teve algumas limitações que não tornaram os resultados conclusivos (Wysowski *et al.*, 2009).

O elevado número de casos de queixas gastrointestinais após uso de BFs levou à necessidade de implementação de medidas preventivas de modo a reduzir o risco de complicações como o caso de CE (Arboleya *et al.*, 2011):

1. Tomar o fármaco com um copo de água (180 - 240 mL);
2. Fazer em ingestão do fármaco de pé e evitar deitar-se nos 30 minutos seguintes;
3. A toma do fármaco deve ser feita cerca de duas horas após o pequeno-almoço.

O uso correto destas medidas diminui o número de queixas drasticamente. O paciente deve também ter em mente que o aparecimento de dificuldade ou dor ao engolir e dor retrosternal são motivos de paragem da toma do BF e ida urgente ao médico (Groen *et al.*, 1996).

Além destas medidas, antes de instituir a terapia com BFs, o profissional de saúde deve ter em consideração que pacientes com histórico de preexistência de fatores de distúrbios gastrointestinais, como atraso de esvaziamento esofágico, dispepsia, refluxo gastroesofágico e esófago de Barrett, devem optar por outras alternativas terapêuticas (Suresh *et al.*, 2013).

Dispepsia relacionada com uso de BF deve ser procedida por alteração da via de administração do fármaco: a via oral deve ser preterida pela IV e deve ser efetuada a substituição do BF com o concomitante uso de inibidores da bomba de prótons, dado que a toma prolongada destes fármacos aumenta o risco de fraturas (Arbolea *et al.*, 2011).

A farmacovigilância teve um papel muito importante na diminuição da associação de CE aos BFs. Além das medidas preventivas, o facto dos pacientes estarem informados acerca de uma possível complicação ao nível gastrointestinal permitiu que estes se dirigissem aos seus médicos. Os profissionais de saúde optariam assim por fazer uma endoscopia quando achassem necessário e, desta forma, o diagnóstico de CE seria mais precoce, diminuindo a mortalidade (Arbolea *et al.*, 2011).

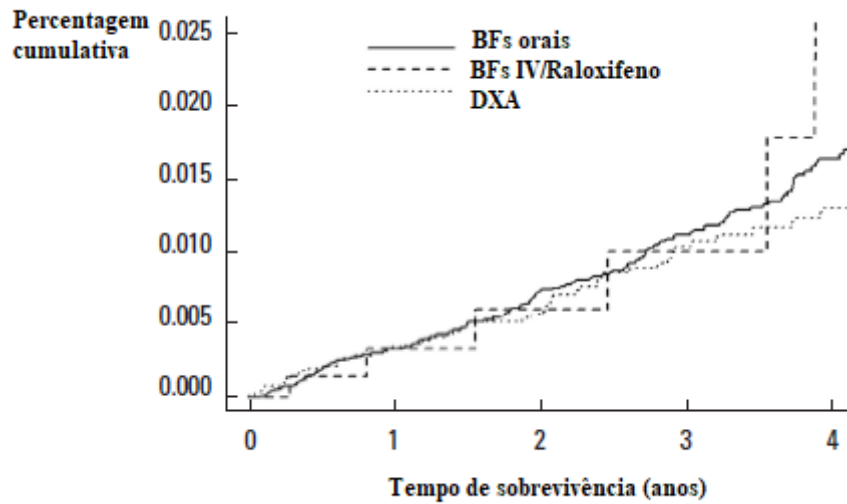
Apesar de todos estas evidências, os últimos estudos feitos demonstram-se contraditórios quanto à ligação de CE com BFs (Seo e Choi, 2015).

Em 2013, foi publicado um trabalho sobre a exposição a BFs e o risco de cancro gastrointestinal, no qual se interpretou os valores dos *odds ratios* entre cancro gastrointestinal (colorretal, esofágico e gástrico) e o uso de BFs, tendo em conta fatores como ser fumador/não ser fumador, a étnica, comorbidades e o uso de outros fármacos. Tendo por base pacientes com mais de 50 anos diagnosticados primariamente com cancro gastrointestinal entre 1997 e 2011, este estudo permitiu concluir que não existe relação entre a exposição a BF e o aparecimento deste tipo de cancro (Vinogradova *et al.*, 2013).

Na Coreia do Sul, Seo e Choi, em 2015, também investigaram a ligação do uso de BFs via oral e o risco de CE. Recorreram a um estudo retrospectivo com base nos diagnósticos, prescrições e procedimentos médicos e ainda na informação demográfica, usando pacientes com idade entre os 50 e os 84 anos. Os doentes escolhidos foram sujeitos a prescrições de BFs (alendronato, risendronato ou ibandronato) ou raloxifeno ou foram sujeitos a medição da densidade mineral óssea através da técnica de absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) entre 2007 e 2012. Fizeram-se 3 grupos, designadamente:

1. Grupo de pacientes (1 45 846) que iniciaram BFs via oral (alendronato, risendronato ou ibandronato):
2. Grupo de comparação 1 (78 363pacientes): pacientes prescritos com BFs IV ou raloxifeno;
3. Grupo de comparação 2 (653 746 pacientes): pacientes sujeitos à técnica DXA, não medicados com BFs, nem raloxifeno.

Os dados obtidos foram registados na figura 11, onde se pode constatar que os valores e as curvas gráficas obtidos para os três grupos são semelhantes. A incidência de CE é similar nos três grupos. Assim, não foi encontrada associação entre a toma de BFs e o aparecimento de CE (Seo e Choi, 2015).



**Figura 11.** Gráfico de comparação entre BFs orais e os grupos de comparação (Adaptado de Seo e Choi, 2015).

Em suma, para a associação de BFs e aparecimento de CE, conclui-se que são necessários mais estudos. Apesar de haver evidências de casos reportados recentemente que afirmam que BFs não causam CE, existem ainda estudos que contrariam este facto.

O uso de medidas preventivas que permite o uso correto do fármaco diminuiu as queixas gastrointestinais provenientes da toma de BFs. A continuação do uso correto destas medidas associado à farmacovigilância serão as chaves futuras para um resultado mais conclusivo.

### **3.5. Fibrilação auricular**

#### **3.5.1. Considerações gerais**

A FA é definida como uma arritmia crónica comum em que há diminuição da atividade mecânica das aurículas. Em consequência, o sangue fica estagnado e há uma maior probabilidade de formação de coágulos nas aurículas. Desta forma a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) fica aumentada. A FA é responsável por ocorrência de 15 % dos AVC (Calkins *et al.*, 2012).

Fatores como idade avançada, sexo masculino, excesso de consumo de álcool e patologias como diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial aumentam a probabilidade de aparecimento de FA (Kim *et al.*, 2010).

O tratamento tem como objetivo diminuir a probabilidade de ocorrência de AVC e controlar a frequência cardíaca (Fundação portuguesa de cardiologia). O diagnóstico é feito com base em eletrocardiogramas (ECG) (Calkins *et al.*, 2012).

#### **3.6.2. Relação com os BFs**

Alguns estudos epidemiológicos sugerem uma associação de aparecimento de FA com o uso de BFs (Kim *et al.*, 2010).

Um aumento do risco de desenvolvimento de FA tem sido reportado após a toma de BFs. Em 2007 a FDA reportou que o ácido zolendrónico usado via IV anualmente reduz o risco de fraturas, mas aumenta igualmente a probabilidade de desenvolvimento de FA (Kim *et al.*, 2010).

O mecanismo pelo qual se desencadeia este efeito adverso não é totalmente conhecido. Contudo, relativamente ao uso da via IV, pensa-se que esta pode desencadear a libertação de citocinas inflamatórias que induzem a FA (Sharma *et al.*, 2014).

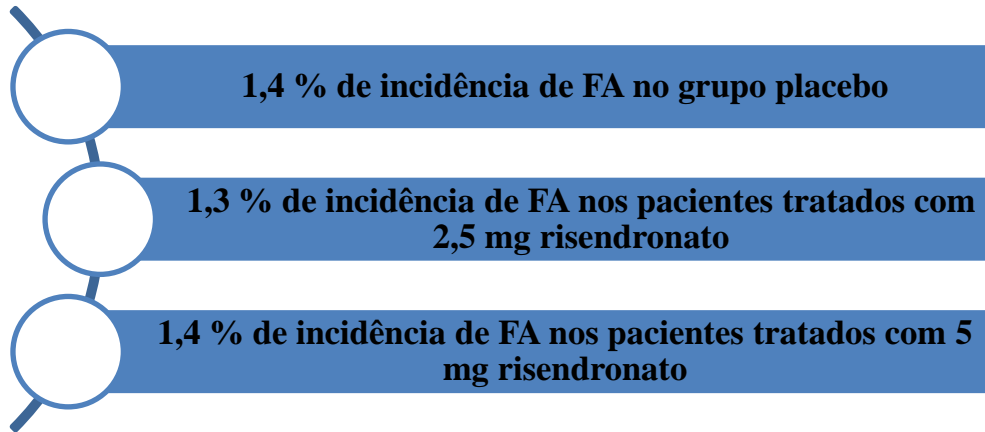
Em 2014, um estudo feito por Sharma e colaboradores com base numa meta-análise retratou que a incidência de FA não está limitada ao uso IV, mas também ao uso oral de BFs. Apesar de o risco de desenvolvimento de FA com uso de BFs estar aumentado, este permanece baixo com valores de 1,1 % para a via IV e 0,4 % para a via oral, respetivamente (Sharma *et al.*, 2014).

Os investigadores não conseguiram determinar qual o mecanismo exato para o aparecimento de FA. Potencialmente, a idade pode aumentar a calcificação do sistema de condução cardíaco e os BFs podem acumular-se provocando disfunção. O uso prolongado de BFs parece provocar oscilações dos iões cálcio nos cardiomiócitos. Estas oscilações provocam despolarizações irregulares das células atriais e aumenta a predisposição para a FA. O trabalho de Sharma e colegas foi o primeiro estudo comparativo entre os BFs orais e os intravenosos, permitindo demonstrar que ambos desencadeiam a FA (Sharma *et al.*, 2014).

Em 2014, na Itália, Herrera e colegas através dos dados de dispensa medicamentosa de hospitais fizeram um estudo de caso-controle. Este ensaio permitiu mostrar que utilizadores de BFs no presente têm um maior risco de desenvolvimento de FA do que os que interromperam a terapia há pelo menos um ano. Mesmo assim, o risco de FA mantém-se aumentado nos doentes que pararam a terapia há pelo menos um ano, indicando que o efeito dos BFs no coração pode persistir mesmo após descontinuação do tratamento. Em suma, este estudo concluiu que os BFs, nomeadamente o risendronato e alendronato, estão associados a um aumento do risco de FA e que o risco não desaparece imediatamente após interrupção da terapia. Assim podem surgir efeitos a longo prazo (Herrera *et al.*, 2014).

Contrariamente aos dois estudos acima referidos, em 2008, na Dinamarca através de um estudo observacional com uma amostra de 13 000 pacientes diagnosticados com FA e mais de 60 000 controles, Sørensen *et al.* não identificaram um aumento significativo do risco de desenvolvimento de FA após toma de BFs orais (Sørensen *et al.*, 2008).

Através das percentagens apresentadas na figura 12 é possível observar que os resultados obtidos são semelhantes entre os três grupos.



**Figura 12.** Percentagens de incidência de FA nos diferentes grupos usados no estudo (Adaptado de Sørensen *et al.*, 2008).

Como a incidência de FA é semelhante entre os grupos placebo e os grupos tratados com BFs, pode concluir-se que os BFs não desencadeiam FA, podendo, todavia, agravá-la. A FDA afirma que o risco de desenvolvimento de FA devido à toma de BFs é muito baixa e que os benefícios do tratamento superam o risco. Contudo, é aconselhada uma vigilância extrema em pacientes considerados de risco, assim como um controlo da pulsação radial. Se esta última for irregular, antes ou durante a toma de BFs, é necessário realizar um ECG (Arboleja *et al.*, 2011).

### **3.6. Dor óssea, articular ou muscular**

#### **3.6.1. Considerações gerais**

A dor óssea, articular ou muscular é comum, nomeadamente na classe mais idosa da população. Após toma de BFs alguns pacientes queixaram-se deste tipo de dor (Papapetrou, 2009).

#### **3.6.2. Relação com os BFs**

As bulas que acompanham a dispensa de BFs descrevem a possível ocorrência de dores graves ao nível de ossos, articulações e músculos. Referem também que deve ser feita a suspensão do tratamento assim que estes sintomas se fizerem sentir (Arboleya *et al.*, 2011).

Em 2008, foi necessária a emissão de uma carta por parte da FDA direcionada aos profissionais de saúde para relembrar que estes sintomas devem ser valorizados (Recker *et al.*, 2009).

O início dos sintomas é muito variável podendo surgir nos primeiros dias, seis meses ou um ano após inicio do tratamento. A interrupção do tratamento pode ser o suficiente para desaparecimento da dor, ainda que a recuperação seja lenta (Arboleya *et al.*, 2011).

Este tipo de dor foi descrito na toma de alendronato e risendronato com uma incidência baixa. É mais frequente com doses semanais únicas e menos com doses diárias, o que indica que o tratamento com doses baixas diárias pode sensibilizar o paciente e evitar o aparecimento da dor (Arboleya *et al.*, 2011).

A origem deste efeito adverso não é conhecida, mas suspeita-se que esteja relacionada com uma elevada concentração da hormona paratireoide (PTH) (Rizzoli *et al.*, 2011).

Em 2007, na Alemanha, Bock e colegas fizeram um estudo para avaliar o aparecimento da dor musculoesquelética com o tratamento de alendronato e risendronato. Neste estudo, dos 1950 pacientes diagnosticados com osteoporose, 612 pacientes foram tratados com alendronato ou risendronato diariamente ou semanalmente. Os 1950 pacientes foram divididos por diferentes grupos de acordo com as patologias (Bock *et al.*, 2007):

1. Mialgia e dor muscular;
2. Artralgia e dor nas articulações;
3. Dor nas costas;
4. Dor óssea generalizada.

Os resultados obtidos foram transcritos em gráficos. Dos pacientes que iniciaram o estudo, apenas 34 demonstraram efeitos adversos musculoesqueléticos de maior impacto. As figuras 13, 14, 15 e 16 apresentam os efeitos observados a nível das tomas de BFs. Nos 34 pacientes, os efeitos fizeram-se demonstrar apenas quando o BF tinha uma toma semanal, excluindo a toma diária. A diferença entre o BF usado, o risendronato ou o alendronato, não foi significativa (Bock *et al.*, 2007).

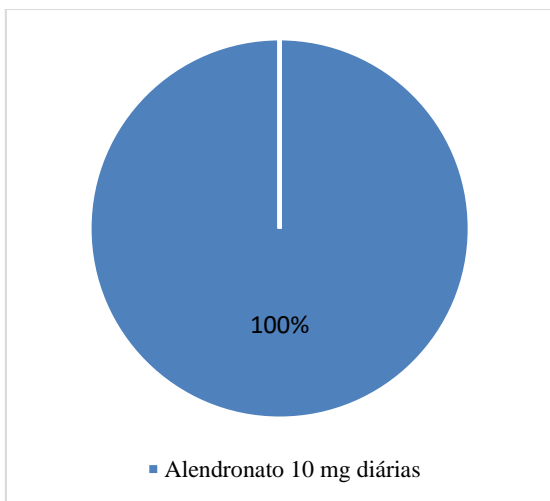
Na figura 17 é possível observar que o efeito mais pronunciado foi a artralgia, seguido da dor de costas, mialgia, dor óssea, dor de peito e, por fim, febre (Bock *et al.*, 2007).

A concentração sérica de BFs após tomas orais únicas semanais é 7 vezes mais alta do que com as tomas orais diárias. Ainda assim, o valor de concentração sérica para as tomas orais permanece inferior comparado com a toma IV (Bock *et al.*, 2007).

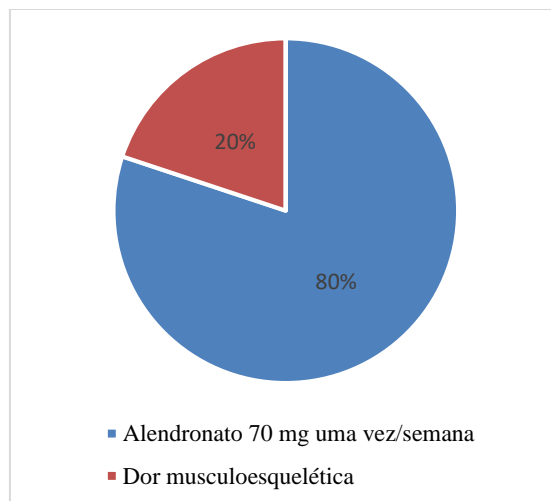
Em síntese, no estudo feito por Bock e colaboradores apenas se observam efeitos adversos musculoesqueléticos nas tomas únicas semanais em que a dosagem de BF é maior (Bock *et al.*, 2007).

Os dados existentes são contraditórios e há necessidade de estudos mais aprofundados para serem completamente conhecidos todos os fatores de risco que conduzem ao

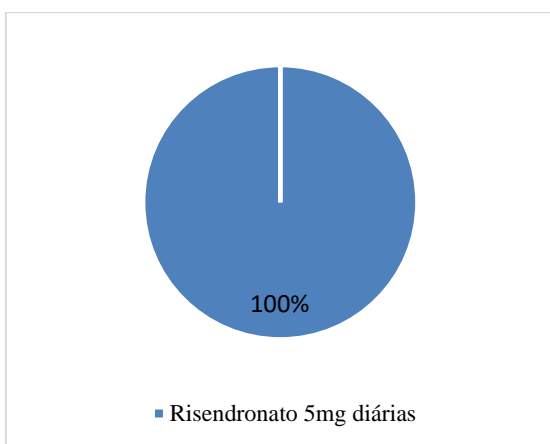
aparecimento de um dado efeito adverso e sua relação com os BFs. Deve ter-se precaução quando há aparecimento deste tipo de dor em pacientes tratados com BFs, uma vez que o início destes sintomas é pouco frequente, mas de elevada relevância. Deve ser tido em consideração um correto diagnóstico e respetivas terapêuticas necessárias (Arboleya *et al.*, 2011).



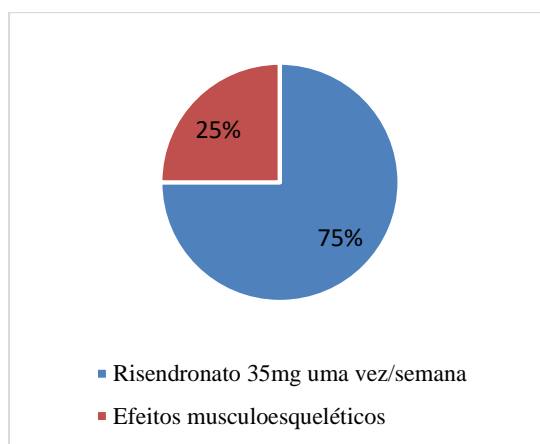
**Figura 13.** Percentagem de pacientes com efeitos adversos musculoesqueléticos com a toma diária de 10 mg de alendronato (Bock *et al.*, 2007).



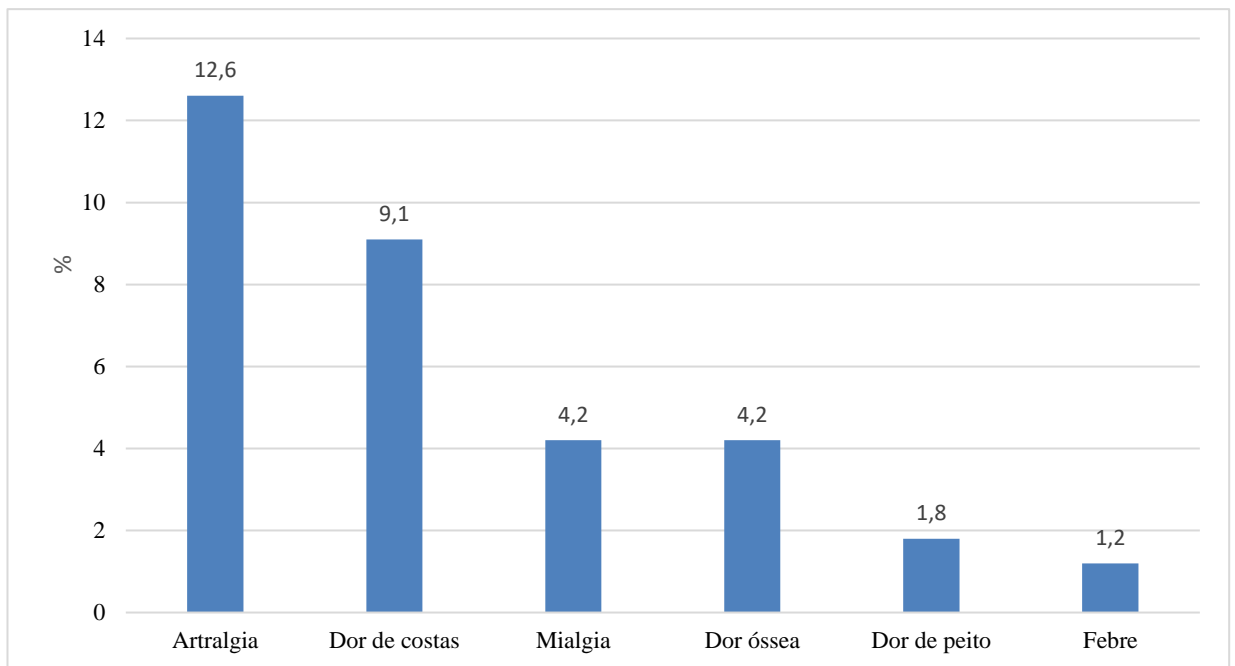
**Figura 14.** Percentagem de pacientes com efeitos adversos musculoesqueléticos com a toma de 70 mg de alendronato uma vez por semana (Bock *et al.*, 2007).



**Figura 15.** Percentagem de pacientes com efeitos adversos musculoesqueléticos com a toma diária de 5 mg de risendronato (Bock *et al.*, 2007).



**Figura 16.** Percentagem de pacientes com efeitos adversos musculoesqueléticos com a toma de 35 mg de risendronato uma vez por semana (Bock *et al.*, 2007).



**Figura 17.** Frequência de efeitos adversos musculoesqueléticos em pacientes tratados com 70 mg de alendronato uma vez por semana ou com 35 mg de risendronato uma vez por semana (Bock *et al.*, 2007).

## Conclusões

Descobertos no século XIX e prescritos há mais de 40 anos, os BFs são uma classe de fármacos com elevada importância no tratamento de algumas patologias, como é o caso da osteoporose, na qual são usados como terapia de primeira linha. Também em doenças como osteogénese imperfeita, doença de Gaucher, doença de Paget e mieloma múltiplo, o uso desta classe de fármacos tem elevada importância. A rápida expansão de indicações para os BFs tem resultado numa utilização generalizada destes em muitas áreas médicas, incluindo principalmente reumatologia, oncologia e endocrinologia.

Existem dois tipos principais de BFs: os bifosfonatos que contêm azoto e os que não contêm azoto. A existência de diferentes tipos de BFs, permite que estes sejam dotados de mecanismos de ação únicos. O mecanismo de ação destes fármacos inclui alterações no ciclo celular dos osteoclastos, como a indução da apoptose dos mesmos, ainda que outros efeitos tenham sido descritos. Os BFs suprimem a atividade osteoclástica, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a densidade óssea.

Apesar de apresentarem um bom perfil de segurança, alguns efeitos secundários têm sido relatados após a toma dos BFs. Alguns pacientes têm maior risco de desenvolvimento de algumas complicações, como é o caso de pacientes diagnosticados com osteoporose tratados durante períodos de tempo mais longos. Por outro lado, alguns fatores de risco, como idade e comorbilidades, conduzem a maior probabilidade de ocorrência de efeitos indesejados.

Vários efeitos adversos têm sido associados aos BFs como transtornos oculares, cancro no esófago, fibrilação auricular e dor óssea, articular ou muscular. Por outro lado, também têm sido apresentados efeitos relacionados com o esqueleto como fraturas atípicas femorais e osteonecrose do maxilar.

Para cada reação adversa deve ser estudada a relação risco-benefício para uma boa terapêutica. De referir-se que o facto de os BFs serem dirigidos ao osso podem, no futuro próximo, serem utilizados *in loco*, evitando muitas destas reações indesejáveis.

As investigações futuras deverão ser direccionadas para outras áreas de interesse. Ao otimizar o tempo de duração de tratamento, bem como uma possível interrupção temporária do mesmo, poder-se-ão evitar complicações devido ao uso prolongado dos fármacos.

Ainda são necessários mais estudos que permitam desenvolver estratégias para minimizar os efeitos secundários desta classe de fármacos promissora.

## Bibliografia

Arboleya, L. *et al.* (2011). Efectos adversos de los Bifosfonatos. *Reumatologia clinica*, 7(3), pp. 189-197.

Arfa- Agência de Regulação e Supervisão dos Produtos Farmacêuticos e Alimentares (2013). Bifosfonatos: Relatos de Segurança. *ARFA-DRF*, 11, pp. 1-2.

Associação portuguesa contra a leucemia. Outras doenças hematológicas. [Em linha]. Disponível em <<http://www.apcl.pt/leucemia/outras-doencas-hematologicas/mieloma-multiplo>> [Consultado em 4 de setembro de 2017].

Bettencourt, F. *et al.* (2011). Fraturas Atípicas do Fémur e Terapêutica com Bifosfonatos a Propósito de um Caso Clínico. 2(1), pp. 1.

Bock, O. *et al.* (2007). Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 7(2), 144–148.

Burr, D. B. e Allen, M. R. (2009). Mandibular necrosis in beagle dogs treated with bisphosphonates. *Orthodontics & Craniofacial Research*; 12(3), pp. 221-228.

Calkins, H. *et al.* (2012). 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace*, 14(4), pp. 528–606.

Carnevale, V. *et al.* (2000). Different patterns of global and regional skeletal uptake of <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate with age: relevance to the pathogenesis of bone loss. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(9), pp. 1478–1483.

Cremers, S. e Papapoulos, S. (2011). Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), pp.42-49.

Dennis, M. *et al.* (2010). Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *The New England Journal of Medicine*, 362(19), pp.1761-1771.

Etminan, M. *et al.* (2012). Inflammatory ocular adverse events with the use of oral. *Canadian Medical Association Journal*, 184(8), pp. 431–434.

Fleisch, H. e Bisaz, S. (1962). Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *American Journal of Physiology*, 203(1), pp. 671–675.

Fleisch, H. e Neuman, W. F. (1961). Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates and phosphatase. *American Journal of Physiology*, 200(6), pp. 1296–1300.

Fleisch, H. (1998). Biphosphonates: Mechanisms of Action, 19, pp. 80-100.

Fleisch, H. *et al.* (1969) Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*, 165(3899), pp. 1262–1264.

Francis, M. D. e Briner, W. W. (1973). The effect of phosphonates on dental enamel in vitro and calculus formation in vivo. *Calcified Tissue Research*, 11(1), pp. 1–9.

Fundação portuguesa de cardiologia. Fibrilhação auricular. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fpcardiologia.pt/fibrilhacao-auricular>> [Consultado em 4 de setembro de 2017].

Giordano, V. *et al.* (2013). Fraturas femorais atípicas por uso prolongado de bifosfonatos: Mitos e verdades. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 101(2), pp. 13–18.

Green, J. R. (2004). Zoledronic acid: Pharmacologic profile of a potent bisphosphonate. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690(10), pp. 2439–2448.

Griz, L. *et al.* (2006). Paget's Disease of Bone. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 50(1), pp.814-822.

Groen, P. C. *et al.* (1996). Esophagitis Associated with the Use of Alendronate. *New England Journal of Medicine*, 335(14), pp. 1016–1021.

Guggenbuhl, P. *et al.* (2007). La maladie de Gaucher. *Hematologie*, 5(6), pp. 480–493.

Herrera, L. *et al.* (2015). Risk of atrial fibrillation among bisphosphonate users: a multicenter, population-based, Italian study. *Osteoporosis International*, 26(5), pp. 1499–1506.

Hoefert, S. (2010). Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clinical Oral Investigations*, 14(3), pp. 271-284.

Hosking, D. *et al.* (1996). Paget's disease of bone: diagnosis and management. *British Medical Journal*, 312(7029), pp. 491-494.

Jang, S. P. *et al.* (2017). Atypical Femoral Shaft Fractures in Female Bisphosphonate Users Were Associated with an Increased Anterolateral Femoral Bow and a Thicker Lateral Cortex: A Case-Control Study. *BioMed Research International*, 2017, pp. 1-10.

Janner, M. *et al.* (1991). Sodium EDTA enhances intestinal absorption of two bisphosphonates. *Calcified Tissue International*, 49(4), pp. 280–283.

Kataventin, P. *et al.* (2012). Safety and efficacy of menatetrenone in children with osteogenesis imperfecta. *Asian Biomedicine*, 6(1), pp.75-79.

Khajuria, D. *et al.* (2011). Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(4), pp. 365-382.

Khan, A. A. *et al.* (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), pp. 3-23.

Khosla, S. *et al.* (2012). Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(7), pp. 2272-2282.

Khosla, S. *et al.* (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(10), pp. 1479–1491.

Kim, S. M. *et al.* (2017a). Histochemical observation of bony reversal lines in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 123(2), pp. 220-228.

Kim, Y. *et al.* (2010). Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 12(1), pp. 30.

Kim, Y. *et al.* (2017b). Uncertainty of current algorithm for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in population-based studies: a systematic review. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 32(3), pp. 584-591.

Landesberg, R. *et al.* (2009). Alternative Indications for Bisphosphonate Therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), pp.27-34.

Launay-Vacher, V. e Deray, G. (2008). Prescrire les biphosphonates IV pour la prise en charge des métastases osseuses chez le patient insuffisant rénal. *Progres En Urologie - FMC*, 18(2), pp.19-23.

Lewiecki, E. (2011). Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs*,71(6), pp. 791-814.

Lin, J. H. (1996). Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18(2), pp.75–85.

Lirani, G. A. P. e Lazaretti, C. M. (2010) Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 54(2), pp. 171-178.

Lo, J. C. *et al.* (2016). The association of race/ethnicity and risk of atypical femur fracture among older women receiving oral bisphosphonate therapy. *Bone*, 85, pp. 142–147.

Madrid, C. e Sanz, M. (2009). What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 4, pp. 87-95.

Mandal, A. (2014). What are biphosphonates. [Em linha]. Disponível em <<http://www.news-medical.net/health/What-are-Bisphosphonates.aspx>>. [Consultado em 28/05/2017].

Marx, R. E. (2008). Oral and Intravenous Biphosphonate- Induced Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(8), pp.140-141.

McKague, M. *et al.* (2010). Ocular side effects of bisphosphonates: A case report and literature review. *Can.Fam.Physician*, 56(10), pp. 1015–1017.

Mehrotra, B. (2009). Biphosphonates- Role in Cancer Therapies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), pp. 19-26.

Migliorati, C. A. *et al.* (2013). Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *The Journal of the American Dental Association*, 144(4), pp. 406-414.

Mitchell, D. Y. *et al.* (2000). Effect of renal function on risendronate pharmacokinetics after single oral dose. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 49(3), pp.215-222.

Morag, Y. *et al.* (2009). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics*, 29(7), pp. 1971–1984.

Naranjo, C. A. *et al.* (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(2), pp. 239-245.

National Institutes of Health. (2015). Osteoporosis in men. United States of America, Department of Health and Human Services.

Ostenesen, M. (2006). Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research and Therapy*. 8(3), pp. 209–228.

Paget, J. (1887). On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans). *Medico-cirurgical Transactions of London*, 60, pp. 37-63

Palomar, G. R. e Jacomet, M. A. P. (2011). ¿Que hacemos con el consumo crónico de Bifosfonatos? A propósito de fracturas y fibrilación auricular. *Aten Primaria*, 43(8), pp. 395-397.

Papapetrou, P. D. (2009). Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*, 8(2), pp. 96–110.

Passeri, L. A. *et al.* (2011). Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 51(4), pp. 401-407.

Pazianas, M. (2011). Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(3), pp. 232-240.

Pazianas, M. *et al.* (2013). Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: Cohort analysis using a national prescription database. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(3), pp. 455–463.

Pazianas, M. *et al.* (2015). Questioning the association between bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1335(1), pp. 1-9.

Rauch, F. e Glorieux, F. H. (2004). Osteogenesis imperfecta. *Lancet*, 363(9418), pp. 1377–1385.

Recker, R. R. (2009). Safety of Biphosphonates in the Treatment of Osteoporosis. *The American Journal of Medicine*, 122(2), pp.22-32.

Reyes, C. *et al.* (2016). Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *Journal of Cellular Biochemistry*, 117(1), pp. 20-28.

Ripamonti, C. I. *et al.* (2009). Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Oncology*, 20(1), pp. 137-145.

Rizzoli, R. *et al.* (2011). Adverse Reactions and Drug–Drug Interactions in the Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 89(2), pp. 91–104.

Rosini, S. *et al.* (2015). Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Uses and risks. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(17), pp. 3309–3317.

Ruggiero, S. L. (2013). Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral & Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 25(1), pp. 11-20.

Ruggiero, S. L. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), pp. 1-23.

Ruggiero, S. L. *et al.* (2009). Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Australian Endodontic Journal.*, 35(3), pp. 119-130.

Russel, R. e Graham, G. (2011). Biphosphonates: The first 40 years. *Bone* , 49(1), pp. 2-19.

Russel, R. *et al.* (2008). Mechanisms of action of biphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*, 19(6), pp. 733-759.

Sampaio, F. C. *et al.* (2011). Mecanismos de ação dos bifosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico. *Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre*, 51(1), pp. 31–38.

Schilcher, J. *et al.* (2015). Risk of Atypical Femoral Fracture during and after Bisphosphonate Use. *New England Journal of Medicine*, 371(10), pp. 974–976.

Seo, G. H. e Choi, H. J. (2015). Oral Bisphosphonate and Risk of Esophageal Cancer: A Nationwide Claim Study. *Journal of Bone Metabolism*, 22(2), pp. 77–81.

Sharma, A. *et al.* (2014). Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *The American Journal of Cardiology*, 113(11), pp. 1815–21.

Sigua-Rodriguez, E. A. (2014). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, pp. 1-5.

Silva, R. O. P. *et al.* (2009). Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31(2), pp. 63-68.

Simón, A. (2012). Bisfosfonatos: Aspectos de Segurança. *Boletim do CIM*, ROF 104, pp. 3-4.

Smith, R. *et al.* (1971). Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet*, 297(1), pp. 945–947.

Socrates, E. e Papapoulos (2008). Bisphosphonates: how do they work? *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 22(5), pp. 831–847.

Sørensen, H. T. *et al.* (2008). Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *British Medical Journal*, 336(7648), pp. 813–816.

Suresh, E. *et al.* (2014). Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Rheumatology*, 53(1), pp. 19–31.

Tian, E. *et al.* (2003). The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 349(26), pp. 2483-2494.

Torregrosa, J. V. e Ramos, A. M. (2010). Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Revista de Nefrología*, 30(3), pp. 288–296.

Verron, E. e Bouler, J. M. (2014). Is bisphosphonate therapy compromised by the emergence of adverse bone disorders? *Drug Discovery Today*, 19(3), pp. 312-319.

Vidal, M. A. *et al.* (2011). Seguridad de los bifosfonatos. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18(1), pp. 43-55.

Vinogradova, Y. *et al.* (2013). Exposure to bisphosphonates and risk of common non-gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies using two primary-care databases. *British Journal of Cancer*, 109(3), pp. 795–806.

Waldek, S. *et al.* (2003). Bisphosphonates and ocular inflammation. *The New England Journal of Medicine*, 348(12), pp. 1187–1188.

Wang, C. C. *et al.* (2016). The Association Between Long-Term Bisphosphonate Use and the Risk of Fracture Among Women Aged 50 or Older with Osteoporosis. *Journal of women's health*, 25(7), pp. 738-746.

Wright, E. *et al.* (2012). Bisphosphonates and Risk of Upper Gastrointestinal Cancer - A Case Control Study Using the General Practice Research Database. *Public Library of Science*, 7(10), pp. 1-7.

Wysowski, D. K. (2009). Reports of Esophageal Cancer with Oral Bisphosphonate Use. *The New England Journal of Medicine*, 360(1), pp. 89–90.