

## USO DE BIFOSFONATOS NA TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE EM IDOSOS: BENEFÍCIOS E MALEFÍCIOS

Ellen Tatiana Santos de Andrade (1); Jully Ane Bonfim Ataiades (2); Daniel Alves de Oliveira (3); Luanny Queiroz Dantas (4); Cristina Ruan Ferreira de Araújo (5)

*Universidade Federal de Campina Grande; ellenandrade-@hotmail.com.*

**RESUMO:** Introdução: O declínio das taxas de mortalidade e de fecundidade acarreta uma transição demográfica, marcada pelo envelhecimento da população mundial. Dentre os problemas de saúde que acometem os indivíduos idosos, se destaca a osteoporose. Os bifosfonatos são a classe de medicamentos com mais efetividade e segurança para o tratamento dessa doença. São potentes inibidores da atividade osteoclástica e reduzem a incidência de fraturas. Diante do aumento da população idosa, se torna relevante estudos como este, que objetiva fazer uma revisão da osteoporose e de seu tratamento através de bifosfonatos, bem como dos benefícios e dos malefícios dessa terapêutica. Metodologia: Estudo descritivo e exploratório, do tipo revisão integrativa, com abordagem quantitativa. A busca pelos artigos deu-se através de bases de dados, dos anos 2010 a 2016, nos idiomas inglês e português, onde foram selecionados 12 publicações. Resultados e Discussão: Verificou-se que a osteoporose é o segundo maior problema de assistência sanitária do mundo. Os medicamentos de primeira linha para o tratamento dessa doença são os bifosfonatos. Ficou demonstrado que eles aumentam a Densidade Mineral Óssea do quadril e a da coluna vertebral e reduzem as fraturas não vertebrais. Também foi detectado que, por esses fármacos ligarem-se mais fortemente ao osso e serem usados por um longo período, podem causar efeitos colaterais controversos, como osteonecrose de mandíbula e fraturas atípicas. Conclusões: Percebeu-se que o uso de bifosfonatos é bastante eficiente no tratamento da osteoporose, embora possua efeitos colaterais quando usados por longos períodos de tempo.

**Palavras chaves:** osteoporose; idosos; densidade mineral óssea; bifosfonatos.

### INTRODUÇÃO

Alterações no ritmo de crescimento da população e na distribuição etária têm sido provocadas pelo atual e crescente declínio das taxas de fecundidade e de mortalidade, tendo como desfecho o envelhecimento da população mundial (CRHISTENSEN et al., 2010). De acordo com as *United Nations* (2015), em 2015 a população idosa correspondeu a 901 milhões de pessoas, em 2030 corresponderá a 1,4 bilhões e, em 2050, corresponderá a 2,1 bilhões (UNITED

NATIONS, 2015; KAMARANO e CANSO, 2009).

Nesse contexto de transição demográfica, se observou alterações nos padrões das causas de mortalidade, visto que as doenças crônico-degenerativas se sobrepuseram em detrimento às doenças infecciosas e parasitárias, diferentemente do que ocorria anteriormente ao fenômeno de envelhecimento populacional (BALDONI e PEREIRA, 2011; CARNEIRO et al., 2013).

Uma problemática de grande destaque no processo de envelhecimento é a perda de força e de massa muscular, que tem como

consequência a alta incidência de fraturas, acarretadas pela osteoporose (GARCIA, RODRIGUES e BOREGA, 2012; TEXEIRA et al., 2013). De acordo com o Ministério da Saúde (2009), esse problema de dimensões epidêmicas, provocou aumento de gastos no Sistema Único de Saúde - SUS. No ano de 2009, foram destinados aproximadamente R\$ 81 milhões para o tratamento das fraturas e R\$ 24,77 milhões para o tratamento de osteoporose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

A osteoporose é definida como uma doença osteometabólica caracterizada por fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas, devido à redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo. Essa patologia envolve não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade (BACCARO, PAIVA e PINTO, 2014). Sua alta incidência está relacionada a fatores genéticos, sedentarismo, tabagismo, grande consumo de álcool e cafeína e deficiências nutricionais, como carência de cálcio (PINHEIRO, 2009).

Pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas devem ser submetidos a tratamentos farmacológicos, os quais podem reduzir este risco em cerca de 50% (FONTES, ARAÚJO e SOARES, 2012). Entre os medicamentos que reduzem essas fraturas, os

bifosfonatos são a classe com mais informações em termos de efetividade e segurança, sendo os fármacos de primeira linha para o tratamento da osteoporose. São potentes inibidores da atividade osteoclástica e reduzem a incidência de fraturas, visto que diminuem a perda de massa óssea, e melhoram a sua resistência (SOUZA, 2010).

Os bifosfonatos são análogos aos pirofosfatos endógenos, reguladores fisiológicos da calcificação e da reabsorção óssea, possuindo grande afinidade pelos tecidos mineralizados. A primeira droga aprovada para o tratamento da osteoporose nos Estados Unidos (EUA) foi o alendronato, em 1995, e seu surgimento foi um marco no manejo da osteoporose. Os primeiros estudos sobre esse fármaco mostraram redução do risco de fratura em cerca de 50% das vítimas de traumas (COSTA, PICON e AMARAL, 2002).

Esse fármaco reduz a mobilidade e a função dos osteoclastos, com consequentes indução à apoptose osteoclástica e à redução da reabsorção óssea. No entanto, a perda da atividade osteoclástica, claramente benigna na interrupção da doença osteoporótica, altera definitivamente o equilíbrio celular entre as células de formação e de reabsorção óssea, suprimindo o processo de remodelação. A inibição osteoclastogênica produz um efeito antirremodelante no esqueleto, o que deve ter

relação direta com as fraturas atípicas atualmente vistas nos pacientes com longo tempo de uso contínuo dos bifosfonatos, constituindo um fator preocupante (TAVARES et al., 2014).

Diante do fenômeno de transição demográfica, e consequente aumento da população idosa, fica claro que a problemática da osteoporose se torna muito relevante no contexto atual, principalmente no que se refere aos benefícios e malefícios do seu principal método terapêutico: o uso de bifosfonatos. Dessa forma, é visível a importância de estudos que esclareçam a ação desses fármacos.

O presente trabalho objetiva fazer uma revisão da osteoporose e de seu tratamento através de bifosfonatos, bem como dos benefícios e dos malefícios dessa terapêutica.

## METODOLOGIA

Estudo descritivo e exploratório, do tipo revisão integrativa, com abordagem quantitativa.

A busca pelos artigos deu-se através da página virtual da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) utilizando as bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*- MedLine, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da

Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library* (SciELO) e Biblioteca Cochrane.

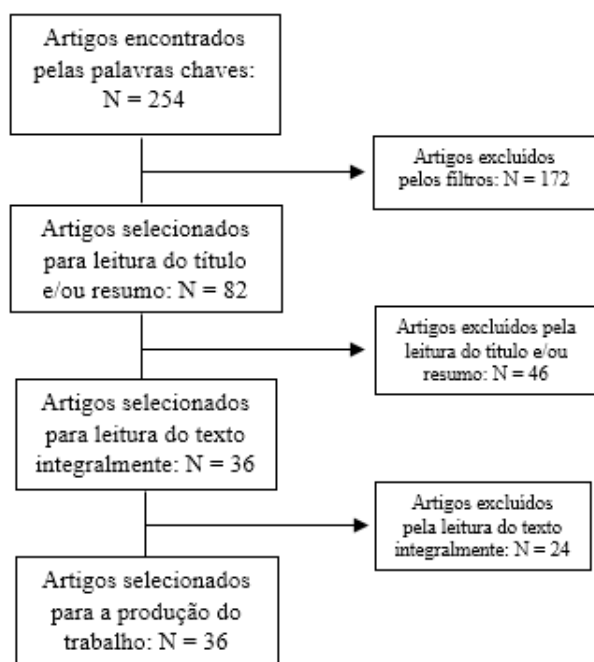
A seleção dos descritores utilizados ao longo do processo de revisão foi realizada conforme consulta ao Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Utilizaram-se os seguintes descritores: “osteoporose”, “densidade óssea”, “difosfonatos”, “idosos”, “envelhecimento da população”. A fim de combinar os descritores e termos utilizados na busca, recorreu-se aos operadores lógicos “AND” e “OR”.

Na pesquisa, foram selecionados os seguintes critérios de inclusão: ano de publicação (artigos publicados de 2010 a 2016), disponibilidade (o texto precisa estar disponível na íntegra) e idioma (texto escrito em português e/ou inglês).

Dessa forma, somando-se as pesquisas realizadas nas bases de dados, a partir dos descritores, foram encontrados 254 artigos. Com a adição dos filtros, restaram 82 dos quais 36 possuíam títulos e/ou resumos acerca do tema a ser pesquisado. Estes foram lidos na íntegra, dos quais 12 foram selecionados para a produção dessa revisão bibliográfica. O processo de busca está descrito na figura 1.

Além disso, foram realizadas pesquisas em dados do Ministério da Saúde e das Nações Unidas, bem como nas Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, com o objetivo de ampliar a diversidade dos dados descritos

nessa revisão, além de expor a realidade brasileira frente a essa patologia.



**Figura 1.** Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na revisão sistemática, foram selecionados artigos que verificaram a ação dos bifosfonatos no tratamento da osteoporose. Além disso, outros estudos escolhidos esclareceram acerca dos benefícios e malefícios desses fármacos, da própria patologia da osteoporose, bem como da transição demográfica que tem ocorrido.

Foi verificado que a osteoporose é a doença metabólica mais comum do osso, ocorrendo em mais de 200 milhões de indivíduos no mundo. É responsável pelo

aumento da fragilidade óssea, em decorrência da diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido esquelético, levando ao maior risco de fratura (NAHAS-NETO, 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2009), a osteoporose é o segundo maior problema de assistência sanitária do mundo, constituindo, portanto, um problema que influencia na qualidade de vida do idoso (VILAÇA et al., 2011). No Brasil, esta é a doença osteometabólica mais comum, visto que cerca de 22% dos idosos referiram diagnóstico médico de osteoporose (o que não inclui indivíduos que são osteoporóticos e não sabem) (CAMARGO et al., 2014).

Nas últimas décadas, desenvolveram-se tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para reduzir os riscos de fraturas em pacientes osteoporóticos. Os fármacos de primeira linha para o tratamento dessa doença são os bifosfonatos, que se ligam aos cristais de hidroxiapatita, tendo, portanto, uma afinidade muito alta pelo osso, sendo liberados mediante exposição a ácidos e enzimas secretados por um osteoclasto ativo (BUTTROS et al., 2011).

Ficou demonstrado que, após três anos de tratamento, os bifosfonatos aumentam a densidade mineral óssea (DMO) do quadril em 3%-6% e a da coluna vertebral em 5%-

8%. Em mulheres com osteoporose, o ácido zoledrônico, o alendronato e o risedronato também reduzem as fraturas não vertebrais em 25%-40%, inclusive a fratura de quadril em 40%-60% (MIYASHIRO e HAUACHE, 2012).

No entanto, percebeu-se que níveis muito baixos de remodelação óssea (causados pelos bifosfonatos) podem diminuir a qualidade óssea pela baixa capacidade de reparação óssea causada pelos microdanos. Então, quando uma droga com alta capacidade antiabsortiva é usada durante um longo período, tem-se um osso duro, mas de qualidade ruim, com maior fragilidade para fraturas. Isso porque a qualidade diz respeito a remodelação óssea, microarquitetura, mineralização, microdanos e composição da matriz óssea e mineral (MAEDA et al., 2014; PREAMOR e FURLANETTO, 2010).

Quando esses fármacos se ligam mais fortemente ao osso, como o aledronato e o zolendronato, e são usados por um longo período, podem causar efeitos colaterais controversos. Existem evidências da associação do uso dos bisfosfonatos e a osteonecrose avascular dos maxilares. Esse quadro, de ocorrência rara, afeta ainda mais a qualidade de vida de pacientes já comprometidos fisicamente. Os pacientes que fazem uso ou irão ser tratados com bifosfonatos por longos períodos, devem ser

cuidadosamente avaliados pelo médico e pelo cirurgião-dentista com o objetivo de prevenir a osteonecrose (PASSERI, BÉRTOLO e ABUABARA, 2011).

Também é notório que o uso prolongado e contínuo desses medicamentos é grande causador de fraturas atípicas, principalmente no fêmur. A inibição osteoclastogênica produz um efeito antirremodelante intenso no esqueleto, o que sugere a relação do seu uso às fraturas atípicas que ocorrem nos pacientes de uso prolongado dos bifosfonatos quando sujeitos a impactos de baixa intensidade (PIAZZETA et al., 2014).

Quando administrados por via oral, os bifosfonatos podem causar irritação no esôfago. Recomenda-se sua ingestão com um copo cheio de água pura ao acordar, devendo o paciente permanecer em pé por cerca de pelo menos 30 minutos após engolir o comprimido. Por isso, seu uso em idosos acamados deve ser evitado, uma vez que estes indivíduos estariam muito mais sujeitos a patologias esofágicas, decorrentes do refluxo. Já a administração endovenosa rápida de bisfosfonatos parenterais pode causar toxicidade renal (KHAJURIA, RADZAN e MAHAPRATA, 2011).

Os bisfosfonatos reduzem a mobilização de cálcio dos ossos para a circulação, podendo levar à hipocalcemia. Portanto, se faz

necessário assegurar que os pacientes não possuem deficiência de cálcio ou vitamina D antes de ser administrado um bisfosfonato. Caso a tenham, tais complicações podem ser evitadas pela administração de vitamina D e suplementos de cálcio (FRANÇA et al, 2011).

Com a análise das referências utilizadas, fica claro que os bifosfonatos possuem grande importância no tratamento da osteoporose, visto que é um grande inibidor da reabsorção óssea. Embora possua efeitos colaterais controversos, esses fármacos ainda são considerados os mais viáveis na terapêutica dessa doença, proporcionando resultados satisfatórios.

## CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, verifica-se que a osteoporose atinge uma grande parcela de idosos, alcançando dimensões de epidemia, o que evidencia a importância de estudos como esse. Percebeu-se que o uso de bifosfonatos é bastante eficiente no tratamento da osteoporose, principalmente pela sua ação antiabsortiva. No entanto, a literatura deixa claro os múltiplos efeitos colaterais, quando usados por longos períodos de tempo, o que prejudicaria ainda mais a qualidade de vida de um paciente que já se encontra debilitado.

Dada a sua comprovada ação na prevenção das fraturas osteoporóticas, estes fármacos deverão continuar a ser utilizados, mas com muita precaução e seguimento médico regular, procurando estabelecer um período de pausa em casos de terapêutica prolongada.

Torna-se evidente a necessidade de se obter mais informação científica que permita estabelecer doses, períodos máximos de tratamento e eventual interrupção periódica para a utilização segura destes fármacos.

## REFERÊNCIAS

BACCARO, Luiz Francisco Cintra; PAIVA, Lúcia Costa; PINTO NETO, Aarão Mendes. Osteoporose. **RBM rev. bras. med**, v. 71, n. 3, 2014.

BALDONI, ANDR; PEREIRA, LEONARDO. O impacto do envelhecimento populacional brasileiro para o sistema de saúde sob a óptica da farmacoepidemiologia: uma revisão narrativa. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 3, p. 313-321, 2012.

BUTTROS, Davi de Araújo Brito et al. Fatores de risco para osteoporose em mulheres na pós-menopausa do sudeste brasileiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, p. 295-302, 2011.

CHRISTENSEN, Kaare et al. Ageing populations: the challenges ahead. **The Lancet**, v. 374, n. 9696, p. 1196-1208, 2009.

CARNEIRO, L. A. et al. Envelhecimento populacional e os desafios para o sistema de saúde brasileiro [Internet]. **São Paulo:**

Instituto de Estudos de Saúde Suplementar, 2013.

CAMARANO, Ana Amélia; KANSO, Solange. **Perspectivas de crescimento para a população brasileira: velhos e novos resultados**. Texto para Discussão, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2009.  
DE SOUZA, Márcio Passini Gonçalves. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **Rev Bras Ortop**, v. 45, n. 3, p. 220-9, 2010.

CAMARGO, Marília Brasilio Rodrigues et al. Modifiable factors of vitamin D status among a Brazilian osteoporotic population attended a public outpatient clinic. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 572-582, 2014.

COSTA, A. F.; PICON, P. D.; AMARAL, K. M. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: osteoporose. **Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais: Portaria SAS/MS**, n. 470, p. 515-8, 2002.

DESA, U. N. **World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables**. Working Paper No ESA/P/WP. 241, United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, New York, 2015

DE PAIVA TEIXEIRA, Lucas Emmanuel Pedro et al. Efeitos do exercício na redução do risco de quedas em mulheres idosas com osteoporose. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, n. 3, p. 461-471, 2013.

FONTES, Tereza Maria Pereira; ARAÚJO, Luiz Felipe Bittencourt de; SOARES, Paulo Roberto Gonçalves. Osteoporose no climatério II: prevenção e tratamento. **Femina**, v. 40, n. 4, 2012.

FRANÇA, Tatiana Clementino Pinto Toscano de et al. Bisphosphonates can reduce bone hunger after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa cystica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 2, p. 131-137, 2011.

GARCIA, Maria Alice Amorim; RODRIGUES, Maíra Giannini; DOS SANTOS BOREGA, Renato. O envelhecimento e a saúde. **Revista de Ciências Médicas**, v. 11, n. 3, 2012.

KHAJURIA, Deepak Kumar; RAZDAN, Rema; MAHAPATRA, D. Roy. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 365-82, 2011.

NAHAS-NETO, JORGE. Qualidade de vida de mulheres com baixa massa óssea na pós-menopausa. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 33, n. 3, p. 133-8, 2011.

Miyashiro K, Hauache OM. Mutações do Gene do Receptor Sensível ao Cálcio Extracelular e Suas Doenças Associadas. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2012; 46(4): 412-8.

MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014.

Ministério da Saúde. Queda em Idosos: SUS gasta quase R\$ 81 milhões com fraturas em idosos em 2009. Brasília, 2009. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1)

PINHEIRO, Marcelo de Medeiros. Como diagnosticar e tratar a osteoporose. **Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)**, 2009.

PASSERI, Luis Augusto et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 401-7, 2011.

PIAZZETTA, Giovana et al. Heterogeneidade na apresentação clínica de fraturas atípicas após uso prolongado de bisfosfonatos—Fatores de risco e marcadores de remodelação óssea. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, p. 8, 2014.

PRELIMINAR, Informe. Recomendaciones de una Comisión de Expertos de la Organización Mundial de la Salud sobre una Estrategia Global para la Osteoporosis. **Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas**, v. 9, p. 78-83, 2000.

PREMAOR, Melissa Orlandin;  
FURLANETTO, Tania Weber.  
Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 1, p. 25-37, 2006.

TAVARES, Darlene Mara dos Santos et al. Preditores de osteoporose entre idosos da área rural. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**, v. 3, n. 1, 2014.

VILAÇA, Karla Helena Coelho et al. Força muscular e densidade mineral óssea em idosos eutróficos e desnutridos. **Rev. nutr**, v. 24, n. 6, p. 845-852, 2011.