

# O USO DE BIFOSFONATO NO PÓS CLIMATÉRIO

## Post-Climax Use of Bisphosphonate

ANA PAULA RAMALHO **SANT'ANNA**<sup>1</sup>, IVONE DAMACENA **RODRIGUES**<sup>1</sup>, ADIBE GEORGES **KHOURI**<sup>2</sup>, SANDRA OLIVEIRA **SANTOS**<sup>2</sup>, ALEXSANDER AUGUSTO DA **SILVEIRA**<sup>2</sup>, ÁLVARO PAULO **SILVA SOUZA**<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO; 2. Docente do curso de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO

\* Avenida Goiás, Quadra 2.1, Lote Área, Loja 2, , 2151 - Setor Central. CEP: 74063010. [alvaro.farmaceutico@hotmail.com](mailto:alvaro.farmaceutico@hotmail.com)

Recebido em 11/09/2019. Aceito para publicação em 23/09/2019

## RESUMO

A osteoporose é uma doença metabólica que causa o enfraquecimento dos ossos, decorrente da perda de tecido ósseo. A doença afeta principalmente mulheres no período de climatério, devido à baixa hormonal que ocorre nesse período. Os bifosfonatos são medicamentos usados no tratamento da osteoporose, sendo eles a primeira opção de tratamento para a patologia. Essas drogas atuam sobre o processo de remodelação óssea desordenada, reduzindo a reabsorção óssea, estimulando a ação osteoblástica, e inibindo a ação osteoclástica através do apoptose. Os bifosfonatos possuem eficácia comprovada para o tratamento de osteoporose, porém vem sendo associadas a reações relativamente graves com a sua utilização. Osteonecrose de mandíbula e fraturas atípicas são as reações que causam preocupação na utilização da classe. Tendo em vista a associação dos fármacos com efeitos graves citados, se faz necessário um acompanhamento criterioso a pacientes que utilizam os mesmos. Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica realizada com a utilização de artigos científicos e revistas publicadas na internet para consulta, no qual visa abordar a utilização desses fármacos. Visando o conhecimento sobre os efeitos adversos mais graves, além de seu mecanismo de ação e o acompanhamento do paciente que os utiliza.

**PALAVRAS-CHAVE:** Osteoporose; Remodelação óssea; Osteonecrose; Fraturas atípicas.

## ABSTRACT

Osteoporosis is a metabolic disease that causes bones to weaken due to the loss of bone tissue. The disease mainly affects women in the climacteric period, due to the low hormonal that occurs during this period. Bisphosphonates are medicines used to treat osteoporosis, being the first treatment option for the disease. These drugs act on the disordered bone remodeling process, reducing bone resorption, stimulating osteoblastic action, and inhibiting osteoclastic action through apoptosis. Bisphosphonates are proven effective for treating osteoporosis, but have been associated with relatively serious reactions with their use. Jaw osteonecrosis and atypical fractures are the reactions that cause concern in the use of the class. In view of the association of drugs with severe effects mentioned, careful monitoring is necessary for patients

who use them. This work is a bibliographic review made with the use of scientific articles and journals published on the Internet for consultation, which aims to address the use of these drugs. Aiming at knowledge about the most serious adverse effects, their mechanism of action and the monitoring of the patient who uses them.

**KEYWORDS:** Osteoporosis; Bone remodeling; Osteonecrosis; Atypical fractures.

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde (MS) a osteoporose é uma doença metabólica que afeta o tecido ósseo e tem como característica a redução da densidade mineral óssea (DMO). Essa redução tem como consequência a deterioração do tecido, apresentando fragilidade, deixando os ossos susceptíveis a fraturas. A patologia também pode influenciar em dor, deformação e depressão óssea, dependência para mobilidade, e até a morte. Essa doença tem como principal complicação, fraturas que acometem principalmente vértebras, punhos e colo do fêmur. Ainda de acordo com o MS, estimativas indicam que 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou acima de 50 anos terão uma fratura em decorrência da osteoporose. Índices de morbidade e mortalidade atingem números altos na ocorrência de fratura no fêmur e quando se trata de fratura no quadril a mortalidade está ligada a um índice próximo a 5% durante a internação hospitalar, 12% nos 3 meses consecutivos a fratura e 20% no ano seguinte, acarretando longos períodos de internação hospitalar (BRASIL, 2014b).

Esta doença acomete na maioria das vezes mulheres no período de pós climatério. Isso ocorre em virtude do acréscimo na velocidade da perda óssea proveniente do hipostrogenismo que é a redução do hormônio estrogênio que ocorre na mulher no período pós menopausa (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012).

Existem fatores que potencializam o desenvolvimento da osteoporose, alguns estão ligados aos processos fisiológicos do corpo, denominados inalteráveis e outros que podem ser evitados. Os

inalteráveis são: a idade aumentada, estatura baixa, a etnia asiática ou branca e a herança genética. Entre os fatores que podem ser evitados estão: o déficit hormonal, o consumo diminuído de cálcio e vitamina D, o uso de fármacos como glicocorticóides e anticonvulsivantes, o uso demasiado de álcool, tabagismo e o sedentarismo (CASTRO; EIS; NETO, 2008).

A osteoporose não tem sinal e sintomas específico, sendo descoberta geralmente na ocorrência de fratura. O aumento da curvatura no plano sagital (Cifose), e a redução da estatura que ocorre com o envelhecimento podem talvez representar sinais que indique a patologia (SOUZA, 2010; RODRIGUES; ROMEIRO; PATRIZZI, 2009).

Para o tratamento é fundamental a prevenção, que abrange os fatores a serem evitados no decorrer da vida. Quando diagnosticado, o tratamento implica na suplementação e/ou aumento do consumo de alimentos ricos em cálcio e vitamina D. Inclui também administração medicamentosa de estrogênios e calcitonina (reposição hormonal) e de bifosfonatos, classe de fármacos que atua na inibição da função osteoclástica (CASTRO; EIS; NETO, 2008). A classe tem como representantes o alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato (ácido zoledrônico) e o etidronato, todos eles usados na prevenção de fraturas no período de climatério. O alendronato, risedronato e o ibandronato são indicados para mulheres após a menopausa com ocorrência de osteopenia e/ou osteoporose na coluna ou fêmur, sem indicação para terapia estrogênica devido a contraindicação, ou em mulheres que não queiram fazer reposição hormonal (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012).

Todos os fármacos da classe têm mostrado eficiência na presença de fraturas de vértebras, mas apenas o zoledronato, risedronato e o alendronato reduzem de forma significativa a ocorrência de fraturas não vertebrais, e fraturas de fêmur e/ou quadril. Os bifosfonatos apresentam efeitos adversos em geral leves, como efeitos gastrointestinais e na reação de fase aguda efeitos como fadiga, mal-estar e febre baixa (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012). Porém, efeitos mais graves vêm sendo identificados através de estudos de farmacovigilância, que são a osteonecrose de mandíbula mais frequentemente com o uso venoso do zoledronato (BROZOSKI *et al.*, 2012) e fraturas femoral atípicas associadas ao uso geralmente oral do alendronato (TEMPONI; JÚNIOR; COSTA, 2014).

Visto o número crescente da população, principalmente mulheres diagnosticadas com osteoporose, aumentando os números de morbimortalidade causadas por fatores ligados a essa doença, o intuito desse estudo é descrever a relação que deixa as mulheres com idade avançada expostas a osteoporose, o tratamento com bifosfonatos e suas implicações devido ao uso crônico e o papel do farmacêutico nesse cenário.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura exploratória, realizada por meio de consultas nas bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde- BIREME e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Para a seleção dos artigos foram utilizados como descritores para a pesquisa os termos osteoporose, remodelação óssea, osteonecrose e fraturas atípicas. Foram incluídos e selecionados para o desenvolvimento do estudo de revisão, principalmente estudos dos anos de 2007 à 2017, além dos artigos clássicos relacionados ao assunto proposto nos idiomas português e inglês.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### FISIOPATOLOGIA

A osteoporose é definida pela redução da massa óssea que ocorre por fatores que agravam o processo normal de renovação do tecido ósseo. Esses fatores são a baixa ingestão de cálcio e vitamina D, o uso de medicamentos como glicocorticóides, a idade avançada, diagnóstico de osteopenia e nas mulheres a deficiência estrogênica (SOUZA, 2010; CUNHA *et al.*, 2011).

O organismo humano passa por diversas mudanças com o passar dos anos, uma delas é a "remodelação óssea", que ocorre quando as células ósseas compostas por osteoblastos e os osteoclastos atuam nesse processo. Os osteoclastos tem a função de reabsorver o osso deteriorado e os osteoblastos tem a função de formar a nova matriz óssea (RAGGATT; PARTRIDGE, 2010). Porém quando ocorre uma desordem nesse processo os ossos são acometidos pela osteoporose. Nesse desequilíbrio, os osteoclastos aumentam a reabsorção do osso e os osteoblastos diminuem a formação da nova matriz, resultando em perda de tecido ósseo. Dessa forma, os ossos ficam frágeis e mais susceptíveis a fraturas (FENG; MCDONALD, 2013).

Na mulher esse processo é agravado pela baixa hormonal que acontece no período de climatério. Essa redução hormonal é o principal motivo de perda óssea após a menopausa (CUNHA *et al.*, 2011). O estrogênio é um hormônio feminino produzido pelos ovários, que exerce diversas funções sobre o tecido ósseo. Outro hormônio que tem influência sobre o funcionamento normal das células ósseas é o androgênio. Sendo um hormônio masculino produzido nos testículos, mas que também é secretado em quantidades menores nas mulheres, uma vez que é prógono do estrogênio (WOLFF *et al.*, 2012). O androgênio na mulher é secretado nas adrenais, nos ovários e nos tecidos periféricos adiposo, muscular e cutâneo (FONSECA *et al.*, 2010).

O estrogênio e o androgênio atuam aumentando o desempenho dos osteoblastos, inibindo a perda de

cálcio dos tecidos ao minorar o desempenho dos osteoclastos, e incitando o desenvolvimento dos ossos maiores na puberdade, evento causado pela ossificação do disco epifisário. As células osteoclásticas na mulher possuem receptores para estrogênios alfa, dessa forma o estrogênio atua minimizando a sua função de reabsorção. No sexo masculino o estímulo do estrogênio alfa está presente nos osteoblastos, que induzem a formação óssea. Com a redução na produção desses hormônios o desempenho das células osteoclásticas é maior do que o desempenho das células osteoblásticas, assim prejudicando a formação da nova matriz óssea (WOLFF *et al.*, 2012).

## TRATAMENTO

A terapia da osteoporose não se baseia apenas em tratamento farmacológico, medidas não farmacológicas como atividade física e uma alimentação adequada também podem ser inclusos (BRASIL, 2014a).

Inicialmente o tratamento da osteoporose acontece com a prevenção, que exerce grande influência e relevância no tratamento. Pessoas que possuem uma baixa massa óssea ou fraturas, devem adotar medidas para prevenir a perda suplementar de tecido ósseo. Dessa forma, evitando o risco de uma primeira fratura e a sucessão para novas (BRASIL, 2014a).

A atividade física tem destaque no tratamento da doença, pois reduz o risco de quedas já que é trabalhado o equilíbrio, a flexibilidade e o fortalecimento dos músculos, evitando assim as fraturas (MATSUDO, 2009). Além disso, os músculos promovem aos ossos a capacidade de aumentar a densidade mineral através da sua força biomecânica (BRASIL, 2014a).

A alimentação deve ser baseada em alimentos ricos em cálcio como por exemplos o leite, queijo, iogurte, vegetais verdes-escuros, sardinha e feijão (PRESLEI *et al.*, 2012; SOUZA, 2010). Também é importante consumir alimentos ricos em vitamina D, que temos como exemplo, peixes de águas frias e ovos, sendo produzida também pelo organismo resultante da ação dos raios solares UVB (SOUZA, 2010).

A terapia farmacológica da osteoporose é feita com a suplementação de nutrientes como cálcio e vitamina D, reposição hormonal e o uso de bifosfonatos.

O cálcio é um dos minerais que constitui o osso. Esse mineral possui diversas funções no organismo, sendo uma delas o suporte da estrutura do esqueleto, assim a falta do mesmo influencia na fragilidade do osso. Com o passar dos anos a absorção do nutriente tende a diminuir devido a funcionalidade normal do organismo, ou pela alta taxa de reabsorção óssea em decorrência por exemplo do período de pós-menopausa, acarretando a necessidade de aumentar o consumo deste nutriente (PEREIRA *et al.*, 2009).

O mineral é absorvido pelo organismo sobre a influência da vitamina D (Calcitriol), que atua no transporte ativo e na função de penetração na membrana, dessa forma a suplementação desses

nutrientes no tratamento da osteoporose se faz necessária de forma associada (PEREIRA *et al.*, 2009). Além disso, o calcitriol colabora no tratamento da osteoporose fortalecendo a musculatura, assim beneficiando a prevenção de fraturas (KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2011). No tratamento recomenda-se a suplementação de 1.200 - 1.500 mg por dia de cálcio e 800 - 1.000 UI de calcitriol (BRASIL, 2014a)

## BIFOSFONATOS

A aprovação desses fármacos para o tratamento da osteoporose aconteceu nos Estados Unidos a partir do ano de 1995, sendo o primeiro o alendronato, seguido da aprovação do risedronato em 2000, após o ibandronato em 2005, e o ácido zoledrônico em 2007. O pamidronato foi aprovado no ano de 1991, porém nunca foi aprovado para ser usado no tratamento de osteoporose nos Estados Unidos (WATTS; DIAB, 2010).

A aprovação dos bifosfonatos para o tratamento da osteoporose pós-climatério pela Food and Drug Administration (FDA), é baseado em ensaios onde foi identificado que todas as formulações apresentam redução relevante em fraturas vertebrais no período de 3 anos, em comparação com o placebo (KHOSLA *et al.*, 2012).

Essa avaliação ainda identificou particularidade para cada fármaco, onde teve resultado positivo em testes com o risedronato e com ácido zoledrônico na redução do risco de fraturas não vertebrais. Já para a redução do risco de fraturas de quadril, foi identificado eficácia na utilização do alendronato e do ácido zoledrônico (KHOSLA *et al.*, 2012).

Esses fármacos podem ser administrados pelas vias, oral (V.O) e endovenosa (EV). Na forma de administração V.O o uso deve ser feito em jejum, acompanhado somente de água. Após, é necessário jejum por mais um período entre 30 - 60 minutos (WATTS; DIAB, 2010). Esses cuidados são necessários para garantir uma absorção adequada. Outra observação importante para o uso de bifosfonatos V.O, é a contraindicação para pacientes que não podem se posicionar verticalmente, sendo necessário que o mesmo permaneça ereto por uma média também de 30 min a 60 min (KENNEL; DRAKE, 2009). Isso por que, os bifosfonatos orais causam irritação ao esôfago. Dessa forma, é contraindicado a pacientes que apresentem sintomas gastrointestinais como: estenoses, acalasia ou dismobilidade gastrointestinal (WATTS; DIAB, 2010).

Se tratando das doses de administração, os fármacos de uso oral alendronato, risedronato, ibandronato são padronizados para uso no Brasil respectivamente nas doses: 70 mg/semana, 35 mg/semana, e 150 mg/mês. O ácido zoledrônico de administração E.V é padrão na dose de 5mg/ano (CUNHA *et al.*, 2011). Nos Estados Unidos além do ácido zoledrônico também é padronizado o uso do

ibandronato E.V, o mesmo tem padrão de dose de 3mg/a cada 3 meses (WATTS; DIAB, 2010).

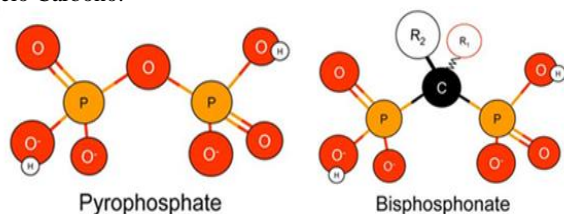
## MECANISMO DE AÇÃO

Os bifosfonatos possuem absorção pequena na membrana celular, sendo que a absorção no intestino é de 1% a 7%. Possui atração significativa pelo tecido ósseo, uma vez que se liga ao cálcio através dos cristais de hidroxiapatita. Sua meia-vida pode chegar até a 10 anos nos ossos. O restante do fármaco é secretado sem nenhuma alteração (SAMPAIO; VELOSO; BARBOSA, 2010).

O determinante da classe se dá pelo fármaco ser análogo sintético do pirofosfato resultante da troca de uma molécula de oxigênio por uma molécula de carbono (P-C-P). Assim, forma-se duas cadeias (R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>) determinando a afinidade e potência da ligação esquelética (Figura 1) (SAMPAIO; VELOSO; BARBOSA, 2010). A cadeia R<sup>1</sup> determina a afinidade da ligação, e a cadeia R<sup>2</sup> a ação antirreabsortiva (WATTS; DIAB, 2010).

A estrutura química formada em decorrência da troca dessas moléculas, tem função de gerar componentes com cátions divalentes, que possui afinidade pela hidroxiapatita presente nos tecidos ósseos, principalmente nos locais onde está ocorrendo a remodelação óssea (CAIRES et al., 2016).

Figura 1- Cadeia do pirofosfato após a troca do Oxigênio pelo Carbono.



Fonte: KHOSLA et al., 2012

Os bifosfonatos são absorvidos pelos osteoclastos onde inibe a enzima farnesil pirofosfatase sintase. Esta enzima está presente no meio ósseo, sendo importante na estrutura celular do osso e na atividade celular. A sua inibição acarreta um déficit na reabsorção e uma redução das células osteoclástica por meio de apoptose. Dessa forma, a remodelação óssea diminui com a intervenção desses fármacos, já que a formação óssea e reabsorção do processo são interligados. Assim se ocorrer um retardo na reabsorção, ocorrerá também a diminuição na formação do tecido (CAIRES et al., 2016).

## EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos decorrentes do uso de bifosfonatos são efeitos gastrointestinais como náuseas, esofagite, febre baixa, fadiga, artralgia, hipocalcemia, dor óssea (PASSERI; BÉRTOLO; ABUABARA, 2011). No uso dos bifosfonatos E.V. pode acontecer o comprometimento renal, devido à alta taxa de

eliminação (KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2011). Efeitos mais graves são associados ao uso desses fármacos como osteonecrose de mandíbula e fraturas atípicas, conforme Tabela 1 (CAIRES et al., 2016).

Em estudo realizado no ano de 2008, na Suécia por Schilcher et al., (2011), onde foi analisado 12.777 fraturas de fêmur em mulheres, foi identificado 59 mulheres com fraturas atípicas, sendo que 78% dessas pacientes utilizavam bifosfonatos. Dessa forma, foi relatado risco absoluto de 5 casos por 10.000 pacientes/ano. Levando em consideração que o risco é maior, quando usado por um período maior. A duração do uso teve influência sobre o risco (*odds ratio* por 100 doses diárias). Após a suspensão do uso, o risco reduziu para 70% ao ano desde o último período de uso. Assim, embora constatado uma alta prevalência do uso de bifosfonatos em pacientes com fraturas atípicas, o risco absoluto é relativamente pequeno. Com a indicação correta na utilização dos bifosfonatos como por exemplo o tempo de uso, os benefícios na prevenção de fraturas compensarão o risco de ocorrência de uma fratura atípica (SCHILCHER; MICHAELSSON; ASPENBERG, 2011).

Como já citado anteriormente, os bifosfonatos são absorvidos pelo tecido ósseo, e fixados ao tecido e não sofrem metabolização. Essa fixação com o passar do tempo pode ocasionar osteonecrose de mandíbula. Segundo MORAG et al., 2009, a Sociedade Americana de Pesquisas Ósseas e Minerais define osteonecrose de mandíbula associada ao uso de bifosfonato como: “Uma área do osso exposto na região maxilofacial que não cicatrizou no prazo de oito semanas após a identificação por um profissional de saúde, em um paciente que está recebendo ou vai ser exposto a um bifosfonato e que não realizou terapia de radiação na região craniofacial”.

A osteonecrose de mandíbula é um dos efeitos adversos mais graves dos bifosfonatos. A incidência ocorre entre 8% a 12% em pacientes que fazem o uso por mais de 5 anos das formulações EV, (pamidronato e ácido zoledrônico), se comparados as formulações orais que ocorre a cada 0,7/100.000 pessoas/ano de exposição (LOPES et al., 2009). Não descartando a possibilidade rara de efeito também na utilização da formulação oral do alendronato (AGARWAL; RAO, 2012).

A hipótese para a causa aborda a relação com a ação dos bifosfonatos na rotação óssea. A interação dos fármacos na remodelação óssea e a inibição dos osteoclastos é a base para essa hipótese. Os bifosfonatos concentram-se de forma elevada nos maxilares, devido a suplementação de sangue ser maior na região do que nos outros ossos, e por possuir o turnover mais acelerado dos ossos, isso devido a sua atividade e a existência dos dentes (AGARWAL; RAO, 2012).

Tabela 1- Bifosfonados disponíveis no Brasil, posologia, efeitos colaterais e indicação.

Fármaco	Posologia (dose/via de administração)	Principais efeitos colaterais	Indicação de tratamento
Alendronato	70mg/semana (oral) <sup>1</sup>	Distúrbios esofágicos <sup>5</sup> Fraturas atípicas <sup>5</sup>	Fraturas de quadril <sup>2</sup> Fraturas Vertebrais <sup>2</sup> Fraturas não vertebrais <sup>2</sup>
Risedronato	35mg/semana (oral) <sup>1</sup>	Distúrbios esofágicos <sup>5</sup>	Fraturas Vertebrais <sup>2</sup>
Pamidronato	Pó liofilizado para solução injetável de 30 mg e 60 mg a cada 3 meses (endovenosa) <sup>3</sup>	Osteonecrose de mandíbula <sup>4,5</sup>	Fraturas Vertebrais <sup>2</sup>
Ácido Zoledrônico	5 mg/ano (endovenosa) <sup>1</sup>	Toxicidade renal <sup>5</sup> Osteonecrose de mandíbula <sup>4,5</sup> Toxicidade renal <sup>5</sup>	Fraturas não vertebrais <sup>2</sup> Fraturas de quadril <sup>2</sup> Fraturas Vertebrais <sup>2</sup>
Ibandronato	150 mg/mês (oral) <sup>1</sup>	Distúrbios esofágicos <sup>5</sup>	Fraturas Vertebrais <sup>2</sup>

Fonte: CUNHA et al., 2011<sup>1</sup>, KHOSLA et al., 2012<sup>2</sup>, BRASIL, 2014b<sup>3</sup>, LOPES et al., 2009<sup>4</sup>, KHAJURIA et al.,2011<sup>5</sup>.

Essa complicação é potencializada por fatores que oferecem risco maior da ocorrência da mesma, sendo eles: a extração de dentes no período de tratamento com bifosfonatos, pacientes idosos, doenças orais, higiene oral deficiente, e pacientes em tratamento com quimioterápicos (LOPES et al., 2009).

#### PAPEL DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

O papel do farmacêutico no tratamento da osteoporose e uso dos bifosfonatos não é bem esclarecido em artigos e revistas científicas, apesar de caber ao profissional farmacêutico a função de atender o paciente em qualquer terapia medicamentosa prescrita através da atenção farmacêutica.

Camargo et al., 2007, realizaram um estudo com 32 médicos da rede privada dos municípios de Amparo e Pedreira estado de São Paulo, onde foram levantados dados sobre a indicação, prescrição, medidas não farmacológicas, a prescrição de cálcio e o seguimento do tratamento. Voltado para o papel do farmacêutico, esse estudo vem ressaltar que a função devida ao profissional farmacêutico não é reconhecida por outros profissionais da saúde, o que pode-se confirmar através do déficit de informações e estudos trazendo a importância do farmacêutico no tratamento dessa patologia.

Esse estudo demonstrou que 100% dos médicos que participaram do estudo indicaram a posologia de ingestão oral em jejum, porém 34,1% declararam que

não realiza a orientação de jejum mínimo de 30 minutos após a ingestão e 28,1% não orientam que o

mesmo permaneça em pé também por no mínimo 30 minutos. Ainda 71,9% não recomendam a ingestão do medicamento com um copo de água cheio. Portanto, é de fundamental importância o seguimento dessas medidas para melhor absorção do fármaco, além da prevenção de efeitos adversos (CAMARGO; MINOSSO; LOPES, 2007).

De acordo com o " Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas" portaria SAS/MS N° 451 de 9 de junho de 2014, compreende-se o papel do farmacêutico, a triagem do paciente em uso de fármacos para tratamento da osteoporose, visando orientações quanto ao armazenamento dos medicamentos, modo correto de administração, orientações quando reações desagradáveis, acompanhamento farmacoterapêutico e dispensação.

A dispensação desses medicamentos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de acordo com o "Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas", exige que o paciente ou responsável esteja ciente dos benefícios, riscos e efeitos adversos relacionados a esses fármacos padronizados no protocolo, sendo eles: alendronato, calcitonina, calcitriol, pamidronato, raloxifeno e risedronato. O paciente recebe junto a prescrição um termo de esclarecimento e responsabilidade que é obrigatório a informação no ato da prescrição. Este constitui componente especializado da assistência farmacêutica. O mesmo ainda autoriza o Ministério da Saúde (MS) a utilizar os dados farmacoepidemiológicos caso necessário, referentes ao tratamento, mantendo os dados pessoais em anonimato.

Ainda no protocolo, fluxogramas determinam a realização de entrevista farmacoterapêutica inicial com o farmacêutico, onde é questionado a adesão ao processo de tratamento além de ser passado as

orientações devidas e realizado ou não a dispensação. Após cada mês de tratamento o farmacêutico realiza entrevistas farmacoterapêuticas de monitorização, avaliando a dispensação continuada ou a solicitação de parecer do médico assistente, caso identificado a necessidade de possível troca da terapêutica, levando em conta os relatos do paciente. A entrevista farmacoterapêutica é fundamentada em ficha de acompanhamento que compõe o protocolo.

Efeitos diversos podem acometer o paciente que está em uso desses fármacos. É importante sempre manter o paciente ciente de que é necessário tomar o medicamento e ainda permanecer em jejum (WATTS; DIAB, 2010) e em posição vertical por um período de 30 a 60 minutos após uso (KENNEL; DRAKE, 2009). Essas orientações cabem ao profissional farmacêutico passar ao paciente, já que tem o papel de efetuar a dispensação do fármaco.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho demonstra a importância de desenvolver a cultura na sociedade, de que o profissional farmacêutico deve ser inserido de forma efetiva na atenção à saúde. Levando em consideração que qualquer tipo de tratamento farmacológico deve ser acompanhado por um profissional qualificado, afim de que as drogas utilizadas não venham causar danos ao invés de benefícios a saúde.

Em todas as fontes de pesquisa mencionadas, observou-se que a utilização dos bifosfonatos requer um cuidado quanto a sua forma de administração, além de esclarecimento ao paciente em uso dos mesmos e ainda sobre quais malefícios poderão acarretar quando realizado tratamento de forma errada e não orientada. Entretanto, nessas mesmas fontes, não são citadas com exceção do "Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas" portaria SAS/MS Nº 451 de 9 de junho de 2014" o papel do farmacêutico na triagem do paciente em uso de fármacos para tratamento da osteoporose.

É importante salientar que o profissional farmacêutico, faz parte do grupo de atenção à saúde, e sua presença é indispensável para que o paciente em tratamento da osteoporose para a obtenção do sucesso em sua terapia.

No entanto, é necessário mais estudo onde o farmacêutico esteja envolvido em suas atividades clínicas, orientando pacientes em tratamento com os bifosfonatos e no uso racional desses medicamentos.

#### 5. REFERÊNCIAS

AGARWAL, P.; RAO, N. N.; Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Indian J Dent Res.** V. 23, Pag. 107-111, Jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ijdr.in/text.asp?2012/23/1/107/99051>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18

de junho de 2014a. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Osteoporose.pdf>>. Acesso em: 23/08/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Portaria Nº 224, de 26 de Março de 2014b. 22p. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

BISPO, L. B.; Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bifosfonatos. **Revista Brasileira de Odontologia**, V.70, N.2, Rio de Janeiro, Jul./Dez. 2013. Disponível em: <[http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-72722013000200020](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722013000200020)>.

BROZOSKI, M.A.; TRAINA, A.A.; DEBONI, M.C.Z.; MARQUES, M.M.; HOMEM, M.G.N. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonato. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, mar./abril. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n2/v52n2a10.pdf>>.

CAMARGO, E.P.; MINOSSO, M.; LOPES, L.C. Caracterização do uso de alendronato de sódio no tratamento de osteoporose por clínicos da rede privada de duas cidades do interior de São Paulo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.**, V. 28, N.1, 2007. Disponível em: <[http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/348/333](http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/348/333)>.

CASTRO, M.L.; EIS, S.R.; NETO, J.F.M. A prevenção da osteoporose levada a sério: uma necessidade nacional. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 4, junho/2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S004-27302008000400020](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004-27302008000400020)>.

CAIRES, E.L.P.; BEZERRA, M.C.; JUNQUEIRA, A.F.T.A.; FONTENELE, S.M.A.; ANDRADE, S.C.A.; D'ALVA, C.B.; Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V. 57 N. 3, Fortaleza, Dez de 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57n3/pt\\_0482-5004-rbr-57-03-0254.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57n3/pt_0482-5004-rbr-57-03-0254.pdf)>.

CUNHA, E.P.; STEINER, M.L.; STRUFALDI R.; FERNANDES, C.; LAURINDO, I.M.M.; PEREIRA, R. M. R.; SIMÕES R.; Osteoporose: Tratamento. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar - Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar**, Jan., 2011. Disponível em: <<http://diretrizes.amb.org.br/ans/osteoporose-tratamento.pdf>>

FONTES, T.M.P.; ARAÚJO, L.F.B.; SOARES, P.R.G. Osteoporose no Climatério II: Prevenção e tratamento. **Feminina**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 4, Julho/Agosto 2012. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2012/v40n4/a3365.pdf>>.

FONSENCA, H. P.; SCAPINELLI, A.; AOKI, T.; ALDRIGHI, J. M.; Deficiência androgênica na mulher. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo V.56, N.5, Jun., 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n5/v56n5a21.pdf>>

- FENG, X.; MCDONALD, J.M.; Disorders of Bone Remodeling **Ann Rev Pathol**. Edição 6, Pág. 121-45, 2011. doi: 10.1146 / annurev-pathol-011110-130203. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20936937>
- GIRGIS, C. M.; SEIBEL, M. J.; Atypical femur fractures: a review of the evidence and its implication to clinical practice **Ther Adv Musculoskelet Dis**. V. 3, N. 6, Dez., 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3383496/>
- GIORDANO, V.; LAGES, M.M.; SANTANA, E.; SOUZA, F.S.; ALBURQUERQUE, R.P.; AMARAL, N.P.; Fraturas femorais atípicas por uso prolongado de bifosfonatos Mitos e verdades. **JBM**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 2, março/abril 2013. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2013/v101n2/a3984.pdf>.
- KENNEL, K. A.; DRAKE, M. T.; Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management. **Mayo Clin Proc**. V. 84(7), Pág. 632–638, Jul., 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704135/>
- KHAJURIA, D.K.; RAZDAN, R.; MAHAPATRA, R.; Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V.51, N. 4, Índia. Abril de 2011 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a08>.
- KHOSLA, S.; BILEZIKIAN, J.P.; DEMPSTER, D. W.; LEWIECKI, E. M.; MILLER, P. D.; NEER, R. M.; RECKER, R. R.; SHANE, E.; SHOBACK, D.; POTTS, J. T.; Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, V. 97, Edição 7, July 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-1027>.
- LOPES, L.; ZENHA, H.; COSTA, H.; BARROSO, J.; Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos. **Arquivos de Medicina**, V.23, N.5, Porto, 2009. Disponível em: [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0871-34132009000500003](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132009000500003).
- MATSUDO, S.M.M.; Envelhecimento, atividade física e saúde. **BIS, Boletim do Instituto de Saúde**. N. 47, São Paulo, Abr/2009. Disponível em: [http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S151818122009000200020&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151818122009000200020&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
- MORAG, Y.; MORAG-HEZRONI, M.; JAMADAR, D. A.; WARD, B.B.; Jon A. JACOBSON, J.A.; Samuel R. ZWETCKENBAUM, S. R.; HELMAN, J.; Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw: A Pictorial Review. **RadioGraphics**. 2009 V. 29, Edição 7, Jul. 2009. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.297095050>.
- PASSERI, L. A.; BÉRTOLO, M.B.; ABUABARA, A.; Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V.51, N. 4, São Paulo, Abril de 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a12>.
- PEREIRA, G.A.P.; GENARO, P.S.; Marcelo M. PINHEIRO, M.M.; Vera L. SZEJNFELD, V.L.; MARTINI, L.A.; Cálculo dietético - estratégias para otimizar o consumo. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V.48, N.2, São Paulo, Mar/Abril de 2009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042009000200008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042009000200008).
- PRESLEI, A.K.A.; LIMA, T.M.S.; MARTINS, R.G.; SOUZA, C.S.M.; MOYSÉS, R.P.C.; LIMA, R.T.S.; Tecnologia social e prática educativa sobre osteoporose para um grupo de agentes promotores de saúde segundo a abordagem dialógica. **Saúde & Transformação Social**. Florianópolis, V. 3, N. 4, Out., 2012. Disponível em: <http://stat.cbism.incubadora.ufsc.br/index.php/saudeetransformacao/article/view/1851/2250>.
- RAGGATT, L. J.; PARTRIDGE, N. C.; Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. **Journal Of Biological Chemistry**, V. 285, N.33, Maio, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919071/>
- RODRIGUES, A.C.C; ROMEIRO C.A.P; PATRIZZI, L.J. Avaliação da cifose torácica em mulheres idosas portadoras de osteoporose por meio da biofotogrametria computadorizada. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, v. 13, n. 3, mai./jun. 2009. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v13n3/aop034\\_09.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v13n3/aop034_09.pdf).
- SAMPAIO, F.C.; VELOSO, H.H.P.; BARBOSA, D.N.; Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. **Revista Faculdade de Odontologia**. V. 51, N. 1, Porto Alegre, Jan./Abr., 2010. Disponível em: <http://seer.ufrgs.br/index.php/RevistadaFaculdadeOdontologia/article/view/18536/17363>. Acesso em: 05.09.2017.
- SCHILCHER, J.; MICHAELSSON, K.; ASPENBERG, P.; Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. **N Engl J Med**. 2011; 364: 1728-37. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542743>
- SOUZA, M.P.G.; DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE. **Revista Brasileira de Ortopedia**, V. 45, N. 3, São Paulo, 2010. Disponível em: [http://www.rbo.org.br/materias/2010/revistas\\_160610/diagnostico\\_e\\_tratamento/diagnosticoetratamento.pdf](http://www.rbo.org.br/materias/2010/revistas_160610/diagnostico_e_tratamento/diagnosticoetratamento.pdf).
- TEMPONI, E.F.; JÚNIOR, L.H.C.; COSTA, L.P.; Fratura femoral atípica devida a uso crônico de bifosfonato. Relato de caso. **Revista Brasileira de Ortopedia**. Belo Horizonte, v. 50, n. 4, julho/agosto 2014. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rbort/v50n4/pt\\_1982-4378-rbort-50-04-00482.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbort/v50n4/pt_1982-4378-rbort-50-04-00482.pdf).
- WATTS, N. B.; DIAB, D. L.; Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, V. 95, Edição 4, April 2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-1947>.
- WOLFF, R.B.; GOMES, R.C.T.; VERNA, C.; MAIORAL, G.C.C.C; RAMPAZO, T.C.; SIMÕES, R. S.; BARACAT, E.C.; JÚNIOR, J.M.S; Aspectos molecular

es dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos. **Departamento de Morfologia e Genética, Disciplina de Histologia e Biologia Estrutural.** São Paulo, Maio 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n4/v58n4a23.pdf>>.