

## Eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa

### Resumo

A osteoporose é uma doença multifatorial, silenciosa, caracterizada por redução da massa óssea e deterioração da integridade anatômica e estrutural do tecido ósseo em consequência de um desequilíbrio no processo fisiológico de remodelação óssea. Sua principal característica é o aumento da fragilidade óssea e do risco de fratura.

A osteoporose afeta mais as mulheres idosas, pois a diminuição da produção de estrogênio após a menopausa acelera a perda óssea, e tem grande impacto socioeconômico. A cada ano, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem gastos crescentes com tratamentos de fraturas em pessoas idosas e o número de internações, em decorrência de fraturas, também tem aumentado ao longo do tempo. Estima-se que o valor gasto com internações por fraturas em pessoas idosas aumentou em 17,5% entre os anos de 2006 e 2009.

A prevenção da doença inclui a prática de exercícios físicos, a adoção de medidas para a prevenção da queda, dieta e sua complementação com cálcio e vitamina D. A opção de emprego de fármacos deve ser reservada aos pacientes com osteoporose confirmada e alto risco para fratura, e inclui medicamentos antirreabsortivos, estimulantes da formação óssea e outros, que afetam a estrutura e a mineralização ósseas.

Dentre os fármacos antirreabsortivos, os bisfosfonatos ocupam uma posição de destaque por serem capazes de aumentar a massa óssea. Entretanto, estudos recentes associam possíveis fatores de risco para fraturas femorais atípicas à utilização por longo prazo dos bisfosfonatos.

O objetivo desse boletim foi avaliar evidências clínicas existentes sobre a eficácia e a segurança do uso dos bisfosfonatos por mais de três anos na prevenção secundária de fraturas em mulheres com osteoporose na pós-menopausa.

No entanto, não foram encontradas, na literatura disponível, revisões sistemáticas / meta-análises de estudos com seguimento igual ou superior a três anos que avaliassem os itens da pergunta de pesquisa proposta. Sendo assim, as evidências apresentadas no texto foram extraídas de ensaios clínicos e estudos observacionais. Outras condições de risco elevado para osteoporose, tais como o uso continuado de corticoides, não foram avaliadas.

Não foram encontrados dados de eficácia do uso dos bisfosfonatos por períodos superiores a cinco anos abrangendo desfechos de interesse dos pacientes, como fraturas. Os ensaios clínicos avaliados apresentaram resultados obtidos a partir de



avaliações de desfechos substitutos e é importante ressaltar que a comparação entre os grupos tratamento e placebo, nestes estudos, foi imperfeita, uma vez que todas as participantes, em algum momento, receberam bisfosfonatos por prazos consideravelmente longos.

Os estudos não relataram eventos adversos relevantes, porém, foram encontrados diversos estudos observacionais (caso-controle e coorte) que associaram o uso por longo prazo de bisfosfonatos à ocorrência de fraturas atípicas. Ainda com relação à segurança, alguns estudos de caso-controle associaram o uso dos bisfosfonatos por longo prazo à ocorrência de câncer de esôfago e um estudo de coorte demonstrou um risco para eventos inflamatórios da mandíbula associados ao uso desses medicamentos.

Nos casos em que foi demonstrada vantagem para os desfechos substitutos propostos, observa-se que a diferença absoluta é baixa, induzindo ao questionamento de se os benefícios compensam os riscos.

## Situação Clínica

A osteoporose é definida como uma doença sistêmica, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fratura<sup>1</sup>. Na juventude, a formação óssea excede a reabsorção óssea, mas, a partir da terceira década de vida há uma perda gradual de massa óssea. A osteoporose é, por conseguinte, uma doença relacionada com a idade.

O diagnóstico da osteoporose é comumente realizado com base na densidade mineral óssea (DMO), sendo os resultados interpretados por meio da definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), pela comparação da DMO da paciente em questão com a média da população adulta jovem normal, para o mesmo sexo e raça. No entanto, a identificação de fatores de risco para fraturas, a história clínica pessoal e familiar, os antecedentes pessoais e a radiografia de coluna devem ser considerados tanto para o diagnóstico de fraturas prévias e osteoporose como para o delineamento estratégico do tratamento. Ressalta-se que muitas fraturas ocorrem em mulheres com DMO tanto baixa como normal; assim, as decisões terapêuticas não devem ser baseadas exclusivamente no parâmetro de DMO, pois muitas mulheres deixarão de receber o tratamento adequado<sup>2</sup>.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (MS)<sup>3</sup> acerca de osteoporose adota os critérios densitométricos da OMS para diagnóstico da doença. A OMS propõe uma classificação diagnóstica para a DMO baseada no *T-score* (referente ao número de desvios padrão acima ou abaixo da média para adultos jovens), que reconhece três categorias: normal (*T-score*  $\geq -1$ ), osteopenia (*T-score*  $< -1$  e  $> -2,5$ ) e osteoporose (*T-score*  $\leq -2,5$ )<sup>2,3</sup>.

Apesar de a densitometria óssea ser, hoje, a ferramenta principal para avaliação da DMO, o exame radiológico da coluna torácica e lombar é a melhor maneira de se diagnosticar a ocorrência

de fraturas, sendo indicada em pacientes sintomáticas (dor toracolombar) ou para a identificação de fraturas vertebrais assintomáticas em mulheres que apresentem redução na medida de estatura ( $\geq 2,5$  cm) no intervalo de dois anos, bem como deformidades de coluna vertebral ou em indivíduos que façam uso de glicocorticoide<sup>2</sup>.

A densitometria fornece informações limitadas da estrutura óssea. Nesse aspecto, a ultrassonografia quantitativa (QUS ou USQ em português) pode ser utilizada como ferramenta para obtenção de dados qualitativos e quantitativos do tecido ósseo. Apesar de suas limitações, a QUS possui aspectos positivos como baixo custo e ausência de radiação ionizante (como é o caso da radiologia e tomografia computadorizada), tornando-a uma ferramenta útil para a eventual seleção de mulheres

que necessitam ou não realizar a densitometria óssea<sup>2</sup>.

Conforme já afirmado, é fundamental no diagnóstico de osteoporose a avaliação dos fatores de risco. Segundo a Fundação Nacional de Osteoporose Americana (*National Osteoporosis Foundation - NOF*)<sup>4</sup>, os fatores de risco mais importantes envolvidos na osteoporose são: idade, sexo feminino, histórias prévias e familiares de fratura, densidade mineral óssea do colo de fêmur, tabagismo, baixo índice de massa corpórea (IMC  $< 19$ ), ingestão de álcool  $\geq$  a três unidades ao dia, uso de glicocorticoide oral (dose  $\geq 5,0$  mg/dia de prednisona por período superior a três meses) e artrite reumatoide<sup>1</sup>. A Sociedade de Osteoporose Canadense (*Osteoporosis Society of Canada*) classifica os fatores de risco em maiores e menores, conforme o quadro abaixo<sup>1,5</sup>:

**Quadro 1:** Fatores de risco para osteoporose.

| FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE          |  |
|--|--|
| MAIORES                                    | MENORES                                |
| Idade superior a 65 anos                   | Artrite reumatoide                     |
| Fratura vertebral prévia                   | Hipertireoidismo                       |
| Fratura por fragilidade abaixo de 40 anos  | Uso de anticonvulsivantes              |
| História familiar de fratura osteoporótica | Baixa ingestão de cálcio               |
| Uso de glicocorticoide $> 3$ meses         | Tabagismo                              |
| Má absorção intestinal                     | Ingestão excessiva de álcool e cafeína |
| Hiperparatireoidismo primário              | Baixo índice de massa corpórea (IMC)   |
| Hipogonadismo                              | Uso crônico de heparina                |
| Menopausa precoce ( $\leq 45$ anos)        | -                                      |

Determinadas doenças e quadros clínicos constituem, por si só, um fator de risco para fraturas devido à chance aumentada de quedas, por exemplo, quando existe comprometimento neurológico (doença de Parkinson, demência e quadros de vertigens), alcoolismo e deficiência visual<sup>1</sup>.

A osteoporose pode afetar ambos os sexos, mas as mulheres estão em maior risco, pois a diminuição da produção de estrogênio após a menopausa acelera a perda óssea, em grau variável<sup>6</sup>. Na

maioria dos casos, a doença é silenciosa, até ocorrer uma fratura<sup>3</sup>.

O Consenso Brasileiro de Osteoporose, de 2002<sup>7</sup>, recomenda o tratamento da osteopenia e osteoporose em mulheres nos seguintes casos:

- mulheres com osteoporose na pós-menopausa: mulheres com fraturas não traumáticas e baixos valores ao exame de DMO; mulheres com *T-score* de DMO igual ou inferior a  $-2,5$ ;

- mulheres com DMO baixa limítrofe (ex.: *T-score* igual ou inferior a -1,5) se fatores de risco estão presentes;
- mulheres nas quais as medidas preventivas não farmacológicas não foram efetivas (persiste a perda óssea ou ocorrem fraturas não traumáticas).

Os critérios empregados para a seleção de pacientes candidatas ao tratamento farmacológico para a osteoporose devem conjugar os fatores de risco individualizados para cada paciente, os resultados da densitometria óssea e outros dados clínicos, laboratoriais e radiológicos relevantes. Atualmente não há consenso a respeito da ponderação de cada fator de risco e do peso da densitometria óssea para a adequada seleção dessas pacientes<sup>1</sup>.

## Epidemiologia

Com base na definição operacional da OMS, estima-se que, acima de 50 anos, 13% a 18% das mulheres e 3% a 6% dos homens apresentem osteoporose, se considerados apenas os valores de DMO do fêmur proximal<sup>7</sup>. A prevalência da osteoporose, acompanhada da morbidade e da mortalidade de suas fraturas, aumenta a cada ano. Estima-se que com o envelhecimento populacional na América Latina, no ano de 2050, quando comparado a 1950, haverá um crescimento de 400% no número de fraturas de quadril, para homens e mulheres entre 50 e 60 anos, e próximo de 700%, nas idades superiores a 65 anos<sup>1</sup>.

Em mulheres com mais de 50 anos, a estimativa do risco de uma fratura vertebral é de uma em três, e de fratura no quadril é de uma em cinco. Mulheres na pós-menopausa que já sofreram uma fratura não traumática possuem um risco significativamente maior de outras fraturas. Desse modo, uma mulher com fratura vertebral apresenta um aumento do risco relativo (RR) de 4,4 para mais uma fratura vertebral; 2,3 para fratura no quadril e 1,4 para fratura no punho<sup>6</sup>.

A quantidade de internações decorrentes de fraturas aumenta a cada ano.

Entre as mulheres foram registradas 20.778 mil internações em 2009, e entre os homens 10.020 mil (dados até outubro). Em 2001, esses números eram bem menores, 15 mil internações no sexo feminino e 7 mil no sexo masculino<sup>8</sup>.

## Impacto no Sistema Único de Saúde (SUS)

A cada ano, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem gastos crescentes com tratamentos de fraturas em pessoas idosas. Em 2009, foram R\$ 57,61 milhões com internações (até outubro) e R\$ 24,77 milhões com medicamentos para tratamento da osteoporose. Em 2006, foram R\$ 49 milhões e R\$ 20 milhões respectivamente<sup>8</sup>.

Segundo o estudo de Bortolon *et al.* (2011)<sup>9</sup>, no triênio 2006-2008, 1% dos idosos internados no Brasil apresentaram fratura de fêmur como diagnóstico principal. Os gastos totais com internações por esta causa, incluindo o valor de unidade de terapia intensiva (UTI) e o valor de órteses e próteses, representaram cerca de 2% dos gastos com internação de idosos no Brasil.

## Tecnologia

### Bisfosfonatos

O metabolismo ósseo, na fase adulta, é caracterizado por duas atividades simultâneas e opostas: deposição e reabsorção óssea. O equilíbrio entre a formação e a destruição do tecido tem, como resultado, uma renovação da microarquitetura óssea. Durante a deposição óssea, os osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização (deposição de íons inorgânicos, na forma de fosfato de cálcio). A reabsorção óssea é realizada pelos osteoclastos e consiste na dissolução mineral óssea e catabolismo dos componentes da matriz óssea. Essa atividade dos osteoclastos leva à formação de cavidades e à liberação dos componentes da matriz óssea<sup>10</sup>.

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico (contêm ligações estáveis P-C-P no lugar de ligações lábeis P-O-P), um regulador endógeno da mineralização óssea, os quais têm a propriedade quelante sobre os íons

cálcio, unindo-os à hidroxiapatita das superfícies de ossos em remodelamento. Os bisfosfonatos diminuem potencialmente a reabsorção óssea porque inibem os osteoclastos maduros bem como o recrutamento de seus precursores<sup>10</sup>.

Essa classe de medicamentos é utilizada para o tratamento e prevenção de distúrbios ósseos, incluindo hipercalcemia, bem como para a prevenção de problemas ósseos em doentes com câncer, tratamento de osteoporose e doença de Paget. Representam a primeira escolha para a prevenção secundária e tratamento da osteoporose sendo que, de acordo com o Consenso Brasileiro de 2002<sup>7</sup>, devem ser utilizados com suplementação de cálcio e de vitamina D. Estudos randomizados e controlados por placebo revelaram que todos os bisfosfonatos aumentam a massa óssea em coluna e fêmur e reduzem o risco de fraturas vertebrais e, em menor grau, não vertebrais, com nenhum resultado em fratura de punho<sup>11</sup>.

Segundo as diretrizes de 2002 do Ministério da Saúde do Brasil<sup>3</sup>, o uso dos bisfosfonatos está contraindicado nos seguintes casos: hipersensibilidade ao medicamento, acalasia e estenose esofágica, impossibilidade de o paciente se manter em pé por, pelo menos, 30 minutos (para uso oral), função renal comprometida com depuração da creatinina endógena abaixo de 35 e hipocalcemia (deve ser corrigida antes do início do tratamento). Os pacientes com histórico de hipoparatiroidismo, ou risco de hipocalcemia ou grandes problemas gastrointestinais, devem proceder com cuidado no tratamento com bisfosfonatos<sup>7</sup>.

Os bisfosfonatos atualmente registrados no Brasil são: alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato, clodronato e ácido zoledrônico. O etidronato não possui registro vigente no Brasil. Até o momento, não existem estudos de comparação direta de eficácia e segurança entre os diferentes bisfosfonatos para o desfecho redução de fraturas<sup>1</sup>.

Alendronato<sup>12</sup>, ibandronato<sup>13</sup>, risedronato<sup>14</sup> e ácido zoledrônico<sup>15</sup> possuem indicação expressa na bula para trata-

mento de osteoporose em mulheres pós-menopausa para prevenir fraturas. Pamidronato é indicado no tratamento das condições associadas a aumento da atividade osteoclástica, como metástases ósseas, mieloma múltiplo, hipercalcemia induzida por tumor e doença óssea de Paget<sup>16</sup>. Clodronato é indicado para o tratamento do aumento da reabsorção óssea devido a doenças malignas, com ou sem hipercalcemia<sup>17</sup>.

Na Inglaterra, segundo o Guia do Nice (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)<sup>6</sup>, o alendronato é recomendado como primeira opção para a prevenção secundária de fraturas decorrentes da osteoporose em mulheres com 70 anos ou mais, que apresentem um fator de risco independente para fraturas ou baixa densidade mineral óssea e osteoporose confirmadas (*T-score*  $\leq -2,5$ ). O Guia considera como fatores de risco independentes para fraturas: histórico familiar de pai ou mãe com fratura no quadril, ingestão de quatro ou mais unidades de álcool por dia e artrite reumatóide. O alendronato é recomendado, ainda, em mulheres entre 65 e 69 anos que tenham um fator de risco independente para fraturas e osteoporose confirmada e para mulheres com menos de 65 anos com um fator de risco independente para fraturas e, no mínimo, um indicador adicional para baixa DMO e osteoporose confirmada.

O referido guia recomenda risedronato como alternativa de tratamento para mulheres pós-menopausa nos seguintes casos: mulheres que não aderiram às instruções de administração do alendronato, ou possuam contra-indicações ou intolerância ao alendronato<sup>6</sup>.

Segundo o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde do Brasil<sup>3</sup>, entre os bisfosfonatos, alendronato e risedronato são preferíveis, devido à maior evidência de benefício com o uso desses fármacos na prevenção de fraturas e à maior comodidade posológica. De acordo com o protocolo, os estudos com pamidronato são limitados, mas sua via de administração intravenosa pode ser benéfica em alguns casos.

O Formulário terapêutico nacional do Ministério da Saúde (2010)<sup>18</sup> não

estabelece a duração do tratamento da osteoporose com os bisfosfonatos, mas avalia que a adesão ao tratamento é baixa e estima que 50% dos pacientes interrompem o tratamento no primeiro ano e 80% até o terceiro ano.

Existem evidências que associam como possível fator de risco para fraturas femorais atípicas a utilização dos bisfosfonatos por períodos superiores a 3 anos<sup>19</sup>. No entanto, não existem evidências quanto ao uso desses medicamentos por mais de 5 anos. Dessa forma, para esse boletim, foi estipulado como longo prazo o período de 3 anos ou mais.

### Evidências

Esta seção tem como objetivo apresentar as evidências clínicas existentes sobre a efetividade e a segurança do uso por longo prazo dos bisfosfonatos para a prevenção secundária de fraturas em mulheres com osteoporose pós-menopausa, conforme a estrutura de pergunta abaixo:

- Pacientes: mulheres com osteoporose pós-menopausa;
- Intervenção: bisfosfonatos em longo prazo (acima de 3 anos de uso);
- Comparadores: placebo;
- Desfechos: fraturas, eventos adversos graves.

Foi realizada busca por revisões sistemáticas em MEDLINE (via PubMed), *Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Contudo, não foram identificadas revisões sistemáticas/meta-análises de estudos realizados com os critérios acima descritos. As evidências apresentadas a seguir são provenientes de ensaios clínicos (efetividade) e estudos observacionais (segurança), conforme metodologia de busca disponível (Metodologia).

### Efetividade

Foram selecionados quatro ensaios clínicos que abordaram o uso de alendronato<sup>20</sup>, ibandronato<sup>21, 22</sup> e ácido zoledrônico<sup>23</sup>. Trata-se de estudos de extensão, que utilizaram as populações

de ensaios clínicos randomizados prévios<sup>24, 25, 26, 27</sup>, visando estabelecer a eficácia dos tratamentos na prevenção secundária de fraturas em mulheres com osteoporose pós-menopausa. Todos os estudos foram financiados pelos laboratórios detentores dos registros dos medicamentos. Não foram encontrados estudos que avaliassem o uso dos demais bisfosfonatos por período de três anos.

### Alendronato

Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, Black *et al.*<sup>20</sup> avaliaram a efetividade por longo prazo (acima de cinco anos) do alendronato em mulheres com osteoporose pós-menopausa que haviam participado de um estudo anterior<sup>24</sup> e recebido, portanto, pelo menos três anos de tratamento (5mg por dia, por dois anos, e 10mg por dia, no terceiro ano). Um total de 1.099 participantes (média de idade de 73 anos, 34% de prevalência de fratura vertebral e 60% com histórico de alguma fratura desde diagnóstico da menopausa) foi randomizado em três grupos, recebendo alendronato em 5mg ou 10mg de alendronato por dia (30% do total de participantes em cada grupo) ou placebo (40%). A análise foi realizada por intenção de tratar. O estudo teve como desfecho primário a densidade mineral óssea do quadril, medida a partir do exame de absorptometria de raio-X de dupla energia. Como desfecho secundário, foram avaliados os marcadores bioquímicos de reabsorção óssea (propeptídeo N-terminal do colágeno tipo I e telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I). A avaliação da ocorrência de fraturas foi realizada como um desfecho exploratório, após a realização do estudo, com base em relatos espontâneos das participantes. Como resultado, observou-se diferença estatisticamente significativa, porém reduzida, em densidade óssea entre os grupos que receberam alendronato (5mg/dia e 10mg/dia) e o que recebeu placebo (diferença média de 2,36%; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,81-2,90;  $p < 0,001$ ). Em valores absolutos, as mulheres que receberam alendronato apresentaram uma redução na densidade óssea média de 1,02%, enquanto aquelas que receberam placebo apresentaram a

média de 3,38%. Os marcadores bioquímicos foram avaliados em amostras de 236 das 1.099 participantes randomizadas. Observou-se que, apesar de nos grupos que receberam alendronato haver manutenção de baixos níveis séricos e no grupo placebo um aumento gradual, os níveis séricos permaneceram acima do início do estudo em todos os grupos. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de fraturas.

#### *Ibandronato*

Dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (estudos de extensão) avaliaram a efetividade do ibandronato, administrado por longo prazo (total de cinco anos de seguimento).

Bianchi *et al.*<sup>21</sup> avaliaram o uso de dois esquemas de ibandronato intravenoso (2mg e 3mg, administrados bi e trimensalmente, respectivamente) em estudo de extensão com 3 anos de duração. Previamente, em ensaio clínico de fase III<sup>25</sup>, com dois anos de duração, as mesmas participantes haviam recebido 2mg e 3mg de ibandronato intravenoso bi e trimensalmente, respectivamente, ou 2,5mg/dia por via oral, ou ainda placebo por via intravenosa. Os esquemas intravenosos prévios foram mantidos nas pacientes. As que receberam o medicamento por via oral ou o placebo, tiveram-nos substituídos pelo uso intravenoso. Foram avaliadas, por intenção de tratar, 497 mulheres que receberam ibandronato intravenoso por 5 anos (nos dois estudos), mostrando consistente aumento na densidade mineral óssea da coluna lombar (8,4%; IC 95%: 7,5-9,3 com 2mg bimensais e 8,1%; IC 95%: 7,2-8,9 com 3 mg trimensais), medida a partir do exame de absorptometria de raio-X de dupla energia. A avaliação de 3 anos em 756 pacientes (incluindo as que tinham recebido tratamento oral diário prévio) mostrou a manutenção de ganho de densidade óssea na coluna lombar. Não houve problemas relacionados com segurança. A densidade óssea do quadril foi avaliada como desfecho secundário, sob a mesma metodologia, e apresentou estagnação entre os segundo e terceiro anos de tratamento (aumento médio de 3,6% e 3,2%, respectivamente, ao final

do terceiro ano). Fraturas não foram avaliadas nesse estudo.

Miller *et al.*<sup>22</sup> avaliaram o uso do ibandronato por via oral. As 719 mulheres que completaram ao menos 75% do ensaio clínico de não inferioridade prévio<sup>26</sup> – no qual receberam por dois anos uma dose mensal (100mg ou 150mg) versus doses diárias do medicamento (2,5mg) – no presente estudo de extensão foram realocadas ou randomizadas para dose única mensal (100mg ou 150mg) por mais três anos. Os resultados foram analisados por intenção de tratar. Os desfechos avaliados e os resultados encontrados se superpuseram aos do estudo conduzido por Bianchi *et al.*<sup>21</sup> e, da mesma forma, fraturas não foram avaliadas.

#### *Ácido Zoledrônico*

Black *et al.*<sup>23</sup> avaliaram a efetividade do uso do ácido zoledrônico por seis anos, em estudo de extensão que se seguiu a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo<sup>27</sup>. As 1.233 mulheres (média de idade de 75,5 anos, mais de 50% com *T-score* no fêmur proximal menor que -2,5 e aproximadamente 60% com pelo menos uma fratura de vértebra) que haviam recebido três doses de ácido zoledrônico ou placebo por 3 anos no ensaio clínico prévio, foram randomizadas para receber o medicamento (n=616) ou o placebo (n=617) por mais 3 anos. Aquelas que receberam placebo anteriormente foram obrigatoriamente alocadas no grupo tratamento do estudo de extensão. Dessa forma, dois grupos (na razão de 1:1) foram formados ao final dos seis anos de acompanhamento: aquele cujas participantes receberam seis doses de ácido zoledrônico (Z6), e aquele em que elas receberam três doses do tratamento e três do placebo (Z3P3). O desfecho primário avaliado (por intenção de tratar) foi densidade mineral óssea (DMO) do fêmur proximal, medida a partir do exame de absorptometria de raios-X de dupla energia. A DMO de coluna e quadril, marcadores bioquímicos de reabsorção óssea (propeptídeo N-terminal do colágeno tipo I), as fraturas e a segurança foram avaliados como desfechos secundários. Ao final do estudo (transcorridos seis anos desde o início do

primeiro estudo), a DMO permaneceu constante no grupo Z6 e caiu discretamente no Z3P3 (diferença entre tratamentos = 1,04%; IC 95%: 0,4-1,7; p=0,0009), sendo os valores absolutos, respectivamente, de +0,24% e -0,80%. A diferença na coluna foi similar e no quadril, levemente maior (2,03%, p=0,002). Os marcadores bioquímicos séricos permaneceram constantes em Z6 e elevaram-se discretamente em Z3P3, embora todos fossem inferiores aos níveis pré-tratamento. O risco para fratura vertebral morfométrica foi menor no grupo Z6 (3,0% versus 6,2%; OR = 0,51%; IC 95%: 0,26%-0,95%; p=0,035), não havendo diferenças em outras fraturas. Para evitar a ocorrência de uma fratura, é necessário tratar 32 pacientes ao longo de seis anos.

Todos os ensaios clínicos apresentaram resultados concernentes a avaliações de desfechos substitutos, não se utilizando de desfechos primordiais, clinicamente relevantes, como fraturas, para demonstrar que uso prolongado de bisfosfonatos é de fato efetivo na prevenção de fraturas em mulheres com osteoporose na menopausa. Também não foi possível a comparação real entre grupos tratamento e placebo, uma vez que todas as participantes, em algum momento dos estudos, receberam o tratamento em prazos consideravelmente longos. Esses desenhos experimentais empobrecem as conclusões sobre a eficácia do uso desses bisfosfonatos por longo prazo.

Mesmo demonstrada vantagem desse uso sobre desfechos substitutos (no uso do alendronato a descontinuidade do tratamento não piorou o prognóstico de ocorrência de fraturas), a diferença absoluta foi muito baixa. Os ensaios clínicos não demonstraram a ocorrência de eventos adversos relevantes, porém, há a descrição de alguns eventos nos estudos observacionais apresentados a seguir.

#### **Segurança**

No estudo de Black *et al.*<sup>23</sup>, mais pacientes do grupo Z6 tiveram aumento transitório da creatinina sérica em comparação aos do grupo Z3P3. No grupo Z6, observaram-se aumentos não estatisticamente significantes de fibrilação atrial e acidente vascular en-

cefálico. Já relatos de hipertensão foram significativamente menores no grupo Z6 em comparação ao Z3P3 (7,8% versus 15,1%,  $p < 0,001$ ).

Nos estudos observacionais (casos-controle e de coorte), mencionou-se a ocorrência de fraturas atípicas (aquelas que ocorrem sob baixo impacto, em região subtrocantérica ou haste do fêmur, com orientação transversa ou oblíqua curta) em associação ao uso prolongado de bisfosfonatos, conforme relatório da força tarefa da *American Society for Bone Mineral Research*<sup>28</sup>.

Meier e colaboradores (2012)<sup>29</sup> realizaram um estudo de caso-controle em que revisaram 477 radiografias de fraturas subtrocantéricas ou do eixo proximal do fêmur, ocorridas entre 1999 e 2010 em um estabelecimento de saúde na Suíça, encontrando 39 fraturas atípicas. Considerando os pacientes com fraturas atípicas e demais fraturas, foi encontrada uma razão de chances para uso de bisfosfonatos de 69,1 (IC 95%: 22,8-209,5). Ainda, o uso prolongado foi associado ao incremento do risco para fraturas atípicas. Outros estudos de caso-controle encontraram resultados semelhantes:

- Erviti *et al.*, 2013<sup>30</sup>: estudo realizado no banco de dados de investigação farmacoepidemiológica em atenção primária da Espanha demonstrou razão de chances de 4,3 (IC95%: 1,55-11,9) para o uso de bisfosfonatos e fraturas atípicas. O risco destas fraturas aumenta conforme o tempo de uso do medicamento (razão das chances de 9,46 (IC95%: 2,17-41,3) comparando uso acima de três anos versus a ausência de tratamento);
- Guisti *et al.*, 2011<sup>31</sup>: estudo holandês que demonstrou razão de chances de 17,0 (IC 95%: 2,6-113,3) para o uso de bisfosfonatos e a ocorrência de fraturas atípicas. Para a ocorrência de fraturas em geral, não foi encontrada diferença estatisticamente significante;
- Park-Wyllie *et al.*, 2011<sup>32</sup>: estudo realizado no Canadá (205.466 mulheres acima de 68 anos) demonstrou razão de chances de 2,74 (IC 95%: 1,25-6,02) para o uso de

bisfosfonatos acima de 5 anos e ocorrência de fraturas atípicas);

- Schichler *et al.*, 2011<sup>33</sup>: estudo sueco que apresentou razão de chances de 33,3 (IC 95%: 14,3-77,8), sendo que o risco aumentava com o tempo de uso e se reduzia após a interrupção do tratamento (mais de 1,5 milhão de mulheres acima de 55 anos);
- Lenart *et al.*, 2009<sup>34</sup>: estudo de revisão de casos de fratura de fêmur sob baixo impacto em mulheres pós-menopáusicas em um estabelecimento de saúde americano; o uso de bisfosfonatos ocorreu em 15 de 41 casos de fraturas subtrocantéricas e em 8 de 82 controles, encontrando-se razão de chances de 4,44 (IC 95%: 1,77-11,35;  $p=0,002$ ). Em 10 dos 15 casos, o padrão radiológico associou-se significativamente com o uso de bisfosfonatos (OR = 15,33; IC 95%: 3,06-76,90;  $p < 0,001$ ). A duração do tratamento foi maior nos casos de fraturas subtrocantéricas em comparação à das fraturas de quadril nos grupos controles ( $p = 0,001$ ).

Estudos de coorte realizados em uma operadora de plano de saúde norte-americana (Dell *et al.*, 2012<sup>35</sup>; Feldstein *et al.*, 2012<sup>36</sup>) identificaram que o risco de ocorrência de fraturas atípicas era maior entre usuários de bisfosfonatos, aumentando conforme o uso se estendia. Outro estudo de coorte (Abrahamsen *et al.*, 2010<sup>37</sup>), dinamarquês, observou que o risco de fraturas subtrocantéricas ou da haste femoral diminuía com o tempo de tratamento com bisfosfonatos, porém, essas fraturas não foram categorizadas em atípicas e clássicas. Outro estudo dinamarquês (Vestergaard *et al.*, 2011<sup>38</sup>) observou risco aumentado de fraturas subtrocantéricas ou da haste femoral no grupo exposto ao tratamento com bisfosfonatos (comparado a grupo exposto ao tratamento com raloxifeno), porém assumiu que esse risco já existia previamente ao tratamento, em função do prognóstico basal dos pacientes. Da mesma forma, essas fraturas não foram diferenciadas em atípicas e clássicas.

Há, ainda, estudos de caso-controle que avaliaram a ocorrência de outros eventos adversos com o uso dos bis-

fosfonatos por longo prazo, a saber, acidente vascular cerebral isquêmico – AVCI (Christensen *et al.*, 2010<sup>39</sup>) e câncer de esôfago, estômago e colorretal (Green *et al.*, 2010<sup>40</sup>). Para a ocorrência de AVCI, não foi encontrada associação com o uso dos bisfosfonatos. Já para o câncer, apenas para o de esôfago foi demonstrada uma associação com o uso de bisfosfonatos orais.

Outro evento adverso avaliado por um estudo de coorte foi a osteonecrose de mandíbula, conjuntamente com outras inflamações da mandíbula (Vestergaard *et al.*, 2012<sup>41</sup>). O estudo seguiu todos os pacientes em uso de medicamentos orais para osteoporose (em sua grande maioria alendronato e etidronato), na Dinamarca, entre 1996 e 2006, demonstrando associação entre os eventos inflamatórios da mandíbula e o uso dos dois medicamentos. Não foi observada uma relação dose-efeito. Diversos relatos de casos vêm sendo publicados, apontando a ocorrência desse evento adverso em associação ao uso prolongado de bisfosfonatos (ver sessão de Metodologia). No Brasil, casos de osteonecrose da mandíbula associados ao uso de bisfosfonatos estão sendo notificados aos órgãos reguladores: um caso no sistema Notivisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e 99 casos no sistema PERI WEB (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde do Estado de São Paulo)\*.

Dentre os estudos observacionais apresentados, apenas um<sup>36</sup> teve financiamento da indústria farmacêutica, sendo os demais financiados por fundações de apoio à pesquisa governamentais ou privadas.

Os estudos acima assinalaram associação entre o uso prolongado de bisfosfonatos e a ocorrência de fraturas atípicas. Contudo, é imperativo levar em consideração que a incidência dessas fraturas é deveras baixa, principalmente quando comparadas à incidência de fraturas associadas à história natural da osteoporose. Deve-se, portanto, enquanto não houver estudos epidemiológicos de larga escala, avaliar o benefício do uso por longo prazo dessa terapia em pacientes que não apresentam risco elevado de fraturas em função da osteoporose, ponderando se esses benefícios (como

apresentado, a efetividade é duvidosa a partir de 5 anos para alendronato e 3 anos para o ácido zoledrônico) compensam os riscos de fraturas atípicas associadas ao uso desses medicamentos.

\*Para o Estado de São Paulo, a notificação de eventos adversos por profissionais de saúde é obrigatória.

## Informações Econômicas

A despeito dos possíveis eventos adversos com o uso prolongado dos bisfosfonatos, essa classe de medicamentos tem sua eficácia comprovada e apresenta-se como a principal alternativa terapêutica para prevenção secundária e tratamento da osteoporose. Neste boletim foram apurados os custos de tratamento com os bisfosfonatos que apresentam indicação para osteoporose ou que constam da lista de medicamentos utilizada pelo Ministério da Saúde (MS) e que estão disponíveis no mercado brasileiro: alendronato, ibandronato, risedronato, ácido zoledrônico e pamidronato. Dentre eles, apenas alendronato, pamidronato e risedronato foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde, de acordo com a *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*, RENAME 2012<sup>42</sup>.

Os custos de tratamento com os bisfosfonatos foram calculados a partir dos preços da Lista de Preços de Medicamentos, atualizada em 25/09/2012, disponível na página eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>43</sup>. Foram considerados: o PMC (Preço Máximo ao Consumidor), com alíquota de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços) igual a 18% para a maior parte dos medicamentos analisados e, no caso dos medicamentos restritos a hospitais, o PF (Preço Fábrica) com ICMS 0%, conforme Resolução nº. 3, de 4 de maio de 2009 da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED<sup>44</sup>. Os preços extraídos da Lista são os preços máximos permitidos no mercado brasileiro, contudo, as empresas tendem a comercializar seus produtos a preços mais baixos que os estabelecidos, sobretudo em mercados competitivos, permeados por medicamentos genéricos e similares, e com o advento das compras públicas.

Os bisfosfonatos relacionados na Tabela 1 apresentam uma grande variação de preços, seja entre medicamentos com princípios ativos iguais (medicamentos de referência<sup>a</sup>, genéricos os

ou similares) ou diferentes. Os custos para os diferentes tratamentos foram calculados para o período de um ano, uma vez que este boletim aborda o uso prolongado dessas tecnologias.

**Tabela 1** - Custo anual do tratamento de bisfosfonatos indicados para tratamento e prevenção secundária da osteoporose.

| Medicamento                     | Apresentação                              | Posologia   | Preço          | Custo de Tratamento |
|---------------------------------|---|-------------|----------------|---------------------|
| <b>Alendronato de Sódio</b>     |   |             | <b>PMC 18%</b> |                     |
| Fosamax (referência)            | 70 MG COM CT BL AL / PVC OPC X 4          | 70mg/semana | R\$ 139,91     | R\$ 1.818,83        |
| Alendronato de Sódio (genérico) | 70 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10          | 70mg/semana | R\$ 92,38      | R\$ 480,38          |
| Terost (similar)                | 70 MG COM CT BL AL PLAS INC X 4           | 70mg/semana | R\$ 36,96      | R\$ 480,48          |
| <b>Ibandronato de Sódio</b>     |   |             | <b>PMC 18%</b> |                     |
| Bonviva (referência)            | 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1            | 150mg/mês   | R\$ 174,51     | R\$ 2.094,12        |
| Ibandronato Sódico (genérico)   | 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1            | 150mg/mês   | R\$ 113,44     | R\$ 1.361,28        |
| Osteoban (similar)              | 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1            | 150mg/mês   | R\$ 174,95     | R\$ 2.099,40        |
| <b>Risedronato Sódico</b>       |   |             | <b>PMC 18%</b> |                     |
| Actonel (referência)            | 35 MG COM REV BL AL/PVC INC X 4           | 35mg/semana | R\$ 195,38     | R\$ 2.539,94        |
| Risedronato Sódico (genérico)   | 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4       | 35mg/semana | R\$ 91,85      | R\$ 1.194,05        |
| Riasedross (similar)            | 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4       | 35mg/semana | R\$ 38,82      | R\$ 504,66          |
| <b>Pamidronato Dissódico</b>    |   |             | <b>PMC 18%</b> |                     |
| Fauldpami (referência)          | 6 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML      | 60mg/3meses | R\$ 786,38     | R\$ 3.145,52        |
| <b>Ácido Zoledrônico</b>        |   |             | <b>PF0%</b>    |                     |
| Blaztere (referência)           | 4 MG PÓ LIOF INJ IV CT 4 FA VD INC        | 4mg/6meses  | R\$ 1.527,82   | R\$ 763,91          |
| Aclasta (referência)*           | 5 MG / 100 ML SOL INJ CT FR PLAS X 100 ML | 5mg/ano     | R\$ 1.221,77   | R\$ 1.221,77        |
| Zometa (referência)             | 4 MG SOL INJ CT FA PLAS INC X 5 ML        | 4mg/6meses  | R\$ 977,41     | R\$ 1.954,82        |
| Ácido Zoledrônico (genérico)*   | 4 MG SOL INJ IV CT FA AMP PLAS INC X 5ML  | 4mg/6meses  | R\$ 635,33     | R\$ 1.270,66        |

\* Os medicamentos Alclasta e Ácido zoledrônico genérico, não são restritos a hospitais e possuem PMC 0%, mas foram utilizados os PF 0% para fins de comparação.

<sup>a</sup>Conforme a classificação da Lista "A" de Medicamentos de Referência, atualizada em 06/07/2012, disponível em <http://s.anvisa.gov.br/wps/sr/eS>

Em relação aos bisfosfonatos que não têm indicação nem posologia expressas em bula para tratamento da osteoporose, ácido zoledrônico e pamidronato, cabem alguns esclarecimentos acerca das doses adotadas para fins de custo de tratamento na Tabela 1.

O Zometa tem o mesmo princípio ativo do Aclasta, porém, a quantidade de ácido zoledrônico no frasco de Zometa é 4mg, enquanto que no de Aclasta é 5mg. As posologias também são diferentes. Enquanto a frequência de doses do Zometa, prevista em bula, é de 4mg a cada 6 meses, a do Aclasta é de 5mg uma vez ao ano. Seriam necessários dois frascos-ampola de Zometa e um de Aclasta, ao longo do ano, em caso de seguimento estrito da bula e em detrimento da equiparação de doses. O Blaztere possui a mesma quantidade de princípio ativo que do Zometa, embora a forma farmacêutica seja pó liofilizado ao invés de solução injetável; a posologia é a mesma proposta para o Zometa. Foi adotada a posologia de 4mg a cada 6 meses para a análise.

A posologia para o pamidronato recomendada pelo MS para tratamento da osteoporose é de 30 a 60mg, por via intravenosa, a cada 3 meses<sup>3</sup>. Optou-se por adotar a posologia máxima para o pamidronato, qual seja, 60mg.

Haja vista que para o clodronato não há indicação expressa em bula para tratamento da osteoporose, e que esse princípio ativo não se encontra nas diretrizes do MS para tratamento dessa doença, ele não foi incluído na análise.

Os resultados de custo de tratamento extraídos da Tabela 1 evidenciam que variação de o custo de tratamento com o Fauldpami é cerca de 6 vezes superior ao custo do tratamento com o alendronato, que é mais difundido. Constatase que os menores custos de tratamento são obtidos com o alendronato de sódio genérico e seu similar Terost, seguidos pelo medicamento risedronato sódico similar, Riasedross. Ao optar-se pelo medicamento Fauldpami, pamidronato dissódico, incorre-se no custo de tratamento mais elevado do grupo.

Destaca-se que não há, até o momento, evidências científicas disponíveis que

atestem a superioridade em eficácia e segurança entre os diferentes bisfosfonatos.

## Considerações Finais

A osteoporose é uma doença silenciosa, altamente prevalente, especialmente na terceira idade. Por conta da morbidade e da mortalidade em pacientes portadores dessa condição, pode ser considerada um importante problema de saúde pública.

Uma das alternativas terapêuticas mais utilizadas na prática clínica é o tratamento farmacológico com bisfosfonatos. Entretanto, nem os guias nacionais, internacionais e tampouco os estudos clínicos sugerem um prazo máximo de tratamento.

Nesse boletim, foi realizada uma pesquisa na literatura disponível, com o objetivo de encontrar evidências sobre a eficácia e a segurança do uso de bisfosfonatos, por mais de três anos, considerado como longo prazo, na prevenção secundária e tratamento de fraturas em mulheres na pós-menopausa. Os ensaios clínicos selecionados não utilizaram desfechos clinicamente relevantes para a análise dos resultados obtidos, e sim, desfechos substitutos (marcadores bioquímicos de reabsorção óssea e densitometria óssea). Segundo Coutinho MS, 2002<sup>45</sup>, o uso destes desfechos tem o intuito de prever os efeitos clínicos da terapia, porém, essa inferência é imperfeita, pois, o tratamento pode afetar o desfecho definitivo por mecanismos distintos, que não envolvam o desfecho substituto.

Foram identificados estudos de caso-controle, coortes e relatos de casos que correlacionam ocorrências de fraturas atípicas e outros eventos adversos graves (AVCI e câncer), ainda que com frequência baixa, ao uso prolongado dos bisfosfonatos. Portanto, tendo em vista a ausência de evidências robustas de benefícios e a ocorrência de eventos adversos, embora de baixa frequência, é prudente afirmar que o prescritor deve ponderar, para cada paciente individualmente, se o uso desses medicamentos por mais de três anos é justificável.

Como a osteoporose é uma doença mais comumente tratada em nível am-

bulatorial, a possível correlação entre ocorrência de fraturas atípicas e osteonecrose de mandíbula e uso por mais de três anos de bisfosfonatos é difícil. Para melhor avaliação da tecnologia e da própria doença, é fundamental a notificação dos eventos adversos associados ao uso desses medicamentos por parte dos profissionais de saúde, com o objetivo de se aprimorar o registro dessas informações no Notivisa e fortalecer as atividades de farmacovigilância desses fármacos.

## Abstract

Osteoporosis is a silent, multifactor disease, characterized by low bone mass and deterioration of structural and anatomical integrity of bone as a result of an imbalance in the physiological process of bone remodeling. Its main feature is the increased bone fragility and risk of fracture.

Osteoporosis mostly affects elderly women, since the decrease in estrogen production after menopause accelerates bone loss, and has large socioeconomic impact. Each year, the Brazilian Public Health System (SUS) has increased the expenses on treatment of fractures in older people and the number of hospitalizations due to fractures has also increased over time. It is estimated that the amount spent on hospital admissions for fractures in the elderly increased by 17.5% between the years 2006 and 2009.

Disease prevention includes physical exercise, the adoption of measures for the prevention of fall, patient's diet and supplementation with calcium and vitamin D. The option of using medicines should be reserved for patients with confirmed osteoporosis who are at high risk for fractures, and includes different types of drugs: bone resorption inhibitors, bone formation stimulants and others that affect bone structure and mineralization.

Among bone resorption inhibitors, bisphosphonates occupy a prominent position by being able to increase bone mass. However, recent studies associate possible risk factors for atypical femoral fractures with long-term use of bisphosphonates.

The objective of this report was to evaluate clinical evidence on the efficacy and safety of the use of bisphosphonates for more than three years in the secondary prevention of fractures in women with postmenopausal osteoporosis.

However, we did not find, in the available literature, systematic reviews / meta-analyses of studies with follow-up equal or greater than three years that evaluated the items of the research question proposed. Thus, the evidence presented in the text was extracted from clinical trials and observational studies. Other conditions of high risk for osteoporosis, such as the continued use of corticosteroids have not been evaluated.

No data was found regarding the efficacy of the use of bisphosphonates for longer than five years using outcomes of interest to patients, such as fractures. The evaluated clinical trials presented results from assessments of surrogate outcomes and is important to note that the comparison between the treatment and placebo groups in these studies was imperfect, since all participants, at some point, received bisphosphonates for periods considerably long.

The studies reported no significant adverse events; however, several observational studies (case-control and cohort) were found who associated the long-term use of bisphosphonates to the occurrence of atypical fractures. Also regarding safety, some case-control studies have associated the long-term use of bisphosphonates with the occurrence of esophageal cancer and one cohort study showed a risk for inflammatory jaw events associated with the use of these drugs.

Where advantage has been demonstrated for the proposed surrogate endpoints, it is observed that the absolute difference is low, leading to the question of whether the benefits outweigh the risks.

## Resumen

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa, multifactorial, caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la integridad estructural y anatómica

del hueso como resultado de un desequilibrio en el proceso fisiológico de la remodelación ósea. Su característica principal es el aumento de la fragilidad ósea y riesgo de fractura.

La osteoporosis afecta principalmente a mujeres de edad avanzada, ya que la disminución en la producción de estrógenos después de la menopausia acelera la pérdida ósea, y tiene un impacto socioeconómico importante. Cada año, el Sistema Brasileño de Salud (SUS) ha aumentado los gastos en el tratamiento de las fracturas en las personas mayores y el número de hospitalizaciones por fracturas también se ha incrementado con el tiempo. Se estima que la cantidad gastada en la hospitalización por fracturas en los ancianos aumentó en un 17,5% entre los años 2006 y 2009.

La prevención de la enfermedad incluye ejercicio físico, la adopción de medidas para la prevención de la caída, la dieta y la suplementación con calcio y vitamina D. La opción de utilizar medicamentos debe reservarse para los pacientes con osteoporosis confirmada que estén en alto riesgo de fracturas, e incluye fármacos inhibidores de la reabsorción ósea, los que estimulan la formación del hueso y otros que afectan la estructura ósea y la mineralización.

Entre los inhibidores de la reabsorción ósea, los bifosfonatos ocupan un lugar destacado al presentar la capacidad de aumentar la masa ósea. Sin embargo, estudios recientes asocian posibles factores de riesgo de fracturas atípicas de fémur con el uso prolongado de bifosfonatos.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la evidencia clínica sobre la eficacia y seguridad del uso de los bifosfonatos durante más de tres años en la prevención secundaria de las fracturas en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas.

Sin embargo, no se encontraron, en la literatura disponible, revisiones sistemáticas / meta-análisis de estudios con un seguimiento igual o superior a tres años que evaluaran los ítems de la pregunta de investigación propuesta.

Por lo tanto, la evidencia presentada en el texto se extrajo de los ensayos clínicos y estudios observacionales. Otras condiciones de alto riesgo para la osteoporosis, tales como el uso continuo de corticosteroides no han sido evaluadas.

No se encontraron datos sobre la eficacia del uso de los bifosfonatos durante más de cinco años incluyendo los resultados de interés para los pacientes, como las fracturas. Los ensayos clínicos seleccionados presentaron los efectos de las evaluaciones de resultados sustitutos y es importante observar que la comparación entre el grupo intervención y el grupo placebo en estos estudios era imperfecto, ya que todos los participantes, en algún momento, recibió bisfosfonatos por períodos considerablemente largos.

Los estudios no informaron eventos adversos significativos, sin embargo, se encontraron varios estudios observacionales (casos y controles y de cohortes) que han relacionado el uso a largo plazo de los bifosfonatos a la aparición de fracturas atípicas. También con respecto a la seguridad, algunos estudios de control de casos han asociado el uso a largo plazo de los bisfosfonatos con la aparición de cáncer de esófago y un estudio de cohortes mostró un riesgo para los eventos inflamatorios de la mandíbula asociados con el uso de estos fármacos.

Dónde se ha demostrado ventaja para los resultados sustitutos propuestos, se observa que la diferencia absoluta es baja, lo que lleva a la cuestión de si los beneficios superan los riesgos.

## Referências

1. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar – Osteoporose: Tratamento, 2011.
2. Fernandes CE, Strufaldi R, Steiner ML, Pereira RM, Domiciano DS, Simões R. Osteoporose: Diretrizes, 2011. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (Brasil). Portaria SAS/

- MS nº 470, de 23 de julho de 2002. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Osteoporose. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p470\\_protocolo\\_osteoporose\\_idoso.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p470_protocolo_osteoporose_idoso.pdf) Acesso em 20 set 2012.
4. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
5. Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. Canadian Medical Association Journal; 2010. Disponível em: [http://www.cmaj.ca/content/early/2010/10/12/cmaj.100771.full.pdf+html?ijkey=edc6c6048e7d4acdc41368fe3f1e622bf5a2deac&keytype=tf\\_ipsecsha](http://www.cmaj.ca/content/early/2010/10/12/cmaj.100771.full.pdf+html?ijkey=edc6c6048e7d4acdc41368fe3f1e622bf5a2deac&keytype=tf_ipsecsha). Acesso em 20 set 2012.
6. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). London: NICE; 2008 (amended 2010 and 2011).
7. Pinto Neto AM, Soares A, Urbanetz AA, Souza AC, Ferrari AE, Amaral B, *et al.* Consenso brasileiro de osteoporose. Rev Bras Reumatol 2002 nov/dez; 42(6): 343-354.
8. Ministério da Saúde. Portal da Saúde (Brasil). SUS gasta quase R\$ 81 milhões com fraturas em idosos em 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). Acesso em 20 set 2012.
9. Bortolon PC, Andrade CL, Andrade CA. O perfil das internações do SUS para fratura osteoporótica de fêmur em idosos no Brasil: uma descrição do triênio 2006-2008. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 27(4):733-742, abr, 2011.
10. Santos PS, Oliveira MA, Felix VB. Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. Rev. bras. ortop. 2011 set/out; 46(5): 495-499.
11. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, *et al.* Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, 2012. Art. No. CD004523.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário Eletrônico. Bula Fosamax®. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> Acesso em 18 set 2012.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário Eletrônico. Bula Bonviva®. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> Acesso em 18 set 2012.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário Eletrônico. Bula Actonel®. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> Acesso em 18 set 2012.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário Eletrônico. Bula Zometa® e Aclasta®. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> Acesso em 18 set 2012.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário Eletrônico. Bula Fauldpami®. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> Acesso em 18 set 2012.
17. Bula Bonafos®. Medicina Net. Disponível em <http://www.medicinanet.com.br/>. Acesso em 18 set 2012.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
19. EMA [homepage na internet]. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. Rare atypical fractures of the femur: a class effect of bisphosphonates. [acesso em 20 set 2012]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/04/news\\_detail\\_001245.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001245.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
20. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, *et al.* Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. JAMA 2006 Dec; 296(24): 2927-2938.
21. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. Osteoporos Int 2012 Jun; 23 (6): 1769–1778.
22. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanaukaite D *et al.* Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. Osteoporos Int 2012 Jun; 23(6): 1747–1756.
23. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, *et al.* The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PTF).: J Bone Miner Res. 2012 Feb; 27(2): 243-254.
24. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, *et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348(9041): 1535-1541.
25. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, *et al.* Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. J Rheumatol 2008 Mar; 35: 488-497.
26. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman

- SL, *et al.* Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654-661.
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, *et al.* Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 May; 356: 1809-1822.
28. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, *et al.* Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the american society for bone and mineral Research. *JBMR* 2010 Nov; 25(11): 2267-2294.
29. Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012 Jun; 172(12): 930-936.
30. Erviti J, Alonso Á, Oliva B, Gorricho J, López A, Timoner J *et al.* Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ Open* 2013 Feb; 3:e002091.doi:10.1136/bmjopen-2012-002091.
31. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: A cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011 May; 48(5): 966-971.
32. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, *et al.* Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305(8): 783-789.
33. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011 May; 364(18): 1728-1737.
34. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, *et al.* Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009 Aug; 20(8): 1353-1362.
35. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, *et al.* Incidence of atypical non-traumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012 Jul 26. doi: 10.1002/jbmr.1719. [Epub ahead of print].
36. Feldstein AC, Black D, Perrin N, Rosales AG, Friess D, Boardman D, *et al.* Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 2012 May; 27(5): 977-986.
37. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative Alendronate Dose and the Long-Term Absolute Risk of Subtrochanteric and Diaphyseal Femur Fractures: A Register-Based National Cohort Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec; 95(12): 5258-5265.
38. Vestergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2011 Mar; 22(3): 993-1001.
39. Christensen S, Mehnert F, Chapurlat RD, Baron JA, Sørensen HT. Oral bisphosphonates and risk of ischemic stroke: a case-control study. *Osteoporos Int* 2011 Jun; 22(6): 1773-1779.
40. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010 Sep; 341:c4444.
41. Vestergaard P, Schwartz K, Rejnmark L, Mosekilde L, Pinholt EM. Oral Bisphosphonate Use Increases the Risk for Inflammatory Jaw Disease: A Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Apr; 70(4): 821-829.
42. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2012 (Brasil). Disponível em: [http://www.mp.go.gov.br/portalweb/hp/2/docs/anexos\\_renome\\_2012\\_pt\\_533\\_30\\_03\\_12.pdf](http://www.mp.go.gov.br/portalweb/hp/2/docs/anexos_renome_2012_pt_533_30_03_12.pdf). Acesso em 04 out 2012.
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) [homepage na internet]. Lista de Preços de Medicamentos. [acesso em 04 out 2012]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cj>.
44. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Conselho de Ministros (Brasil). Resolução nº 3, de 4 de maio de 2009. Proíbe a aplicação de Preço Máximo ao Consumidor – PMC a medicamentos de uso restrito a hospitais. Diário Oficial da União 06 de nov 2009; Seção 1.
45. Coutinho MS. Desfechos clínicos substitutos e relevantes. O que são e como interpretá-los? *Rev Bras Hipertens* 2002 jan/mar; 9(1):24-28.

## Glossário

## Metodologia

## Conflitos de Interesse

A equipe de redação do boletim declara que não há conflitos de interesse.

## Formulário de Conflito de Interesse

## Agradecimentos

À Giselle Silva Calado e à Nádia Soledade Estrela Renovato, pelo levantamento de notificações de eventos adversos realizado no sistema Notivisa.

## Em Destaque

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) possui um sistema informatizado, o Notivisa (Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária) que funciona para receber as informações sobre eventos adversos e queixas técnicas relacionados a medicamentos, vacinas, artigos médico-hospitalares, kit reagente para diagnóstico, cosméticos, hemoderivados, agrotóxicos, entre outros.

Acessando o Notivisa, o profissional da saúde pode se cadastrar e está apto a encaminhar à Anvisa as suspeitas de reações adversas. O preenchimento do formulário é rápido e simples, basta acessar a plataforma do Notivisa.

Pode ser notificada qualquer suspeita de evento adverso, queixa técnica e desvio de qualidade dos produtos que estão sob a vigilância sanitária, inclusive os medicamentos.

A Anvisa conceitua evento adverso como qualquer efeito não desejado, em humanos, decorrente do uso de produtos sob vigilância sanitária. As reações adversas se enquadram neste perfil. Já queixas técnicas são entendidas como qualquer notificação de suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva.

Para o sucesso de um programa de Farmacovigilância é fundamental a

adesão dos profissionais de saúde para a execução da notificação voluntária.

Vale a pena lembrar que o fato de termos medicamentos de reconhecida eficácia e segurança não significa que estamos protegidos do aparecimento de eventos adversos, pois, caso venham a ser utilizados de forma errada podem oferecer riscos graves ao seu usuário. Além disso, muitos medicamentos novos, apesar de terem sido registrados, não possuem comprovação de segurança definida em estudos de maior nível de evidência.



NOTIFIQUE!. Acesse: [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm)

## Expediente

### Redação

Diogo Penha Soares  
Giselle Silva Pereira Calais  
Márcia de Oliveira Fernandes  
Mariana Rebello Pereira  
Symone Oliveira Lima

### Colaborador

Marisa da Silva Santos

### Núcleo Editorial

Clarice Alegre Petramale  
Flávia Tavares Silva Elias  
Maria Eugênia Carvalhães Cury  
Martha Regina de Oliveira  
Gabrielle Cunha Barbosa Cavalcanti e  
Cysne Troncoso

### Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritski  
Alexandre Lemgruber Portugal  
d'Oliveira  
Andrès Pichon-Riviere  
Bernardo Rangel Tura  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa da Silva Santos  
Maria Eduarda Puga

Otávio Berwanger  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

### Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Comunicação,  
Cerimonial e Eventos - ASCEC

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)

Conheçam os estudos da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Acesse [www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats)

## Glossário

**Acalasia esofágica:** distúrbio da motilidade do esôfago em que o esfíncter esofágico inferior (próximo ao cárdia) não consegue relaxar, acarretando obstrução funcional do esôfago e disfagia. A acalasia caracteriza-se por um esôfago grosseiramente contorcido e dilatado (megaesôfago)<sup>1</sup>.

**Cancro:** é a lesão primária da sífilis, uma pápula endurecida, erodida e indolor que ocorre no local de entrada da infecção<sup>1</sup>.

**Duplo-cego:** método de estudo sobre um fármaco ou procedimento no qual ambos, grupos estudados e investigador, desconhecem quem está recebendo o fator de interesse em questão<sup>1</sup>.

**Estenose esofágica (estrangulamento do esôfago):** constrição do esôfago. A maioria é adquirida, mas pode ser congênita<sup>1</sup>.

**Fratura morfométrica:** uma vértebra em que há evidência de redução de 20% (+4mm) ou mais na altura anterior, medial ou posterior nas imagens. Ainda, a vértebra deve preencher o critério para uma deformidade prevalente (utilizando o método de McCloskey-Kanis) na imagem seguinte<sup>1</sup>.

**Hipoparatiroidismo:** afecção causada por deficiência do hormônio paratireoideo (ou HPT). É caracterizado por hipocalcemia (que leva a tetania) e hiperfosfatemia. A forma adquirida é devida a remoção ou lesão das glândulas paratireoides. A forma congênita é devida à mutação em genes como TBX1 (ver síndrome de DiGeorge), CASR que codifica os receptores de detecção de cálcio, ou PTH que codifica hormônio paratireoideo<sup>1</sup>.

**Intenção de tratar:** estratégia para análise de ensaios clínicos controlados que compara pacientes nos grupos para os quais eles foram originalmente designados aleatoriamente<sup>1</sup>.

**Intervalo de confiança:** classe de valores para um parâmetro de interesse, por exemplo, uma taxa, calculada de tal maneira que tenha probabilidade específica de incluir o valor real do parâmetro<sup>1</sup>.

**Osteoblastos:** células típicas do tecido conjuntivo, oriundas de uma célula primitiva (célula mesenquimal indiferenciada). Sua função básica é a de síntese (formação) do tecido ósseo<sup>2</sup>.

**Osteócitos:** células quiescentes derivadas do osteoblasto que, uma vez terminado seu trabalho de síntese, se recobrem de um conteúdo mineral e se situam em cavidades (lacunas). Pos-

suem prolongamentos citoplasmáticos, fazendo uma verdadeira rede de comunicação com outros osteócitos por meio de canaliculos que se anastomosam com os canaliculos das lacunas vizinhas. São estas células as responsáveis pela manutenção do tecido ósseo vivo, uma vez que detectam as alterações físico-químicas deste tecido recrutando, a seguir, osteoclastos e osteoblastos para as funções de síntese e reabsorção<sup>2</sup>.

**Osteoclastos:** células originárias do tecido hematopoético, sendo derivadas de colônias de células formadoras de macrófagos. Sua função básica é a de reabsorção óssea<sup>2</sup>.

**Razão de chances:** é uma aproximação do risco relativo, característica de estudos de casos e controles, dada pela proporção entre a probabilidade de adoecer e de não adoecer mediante a exposição e não exposição ao fator de risco em estudo<sup>1</sup>.

## Referências

1. Descritores em Ciências da Saúde / Biblioteca Virtual em Saúde – DeCS/BVS. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>
2. Osteoporose. Disponível em [http://www.osteoprotecao.com.br/to\\_abordagem.php](http://www.osteoprotecao.com.br/to_abordagem.php)

## Metodologia

| Base                                       | Termos   | Resultados | Estudos Selecionados | Estudos Disponíveis |
|--|--|------------|----------------------|---------------------|
| MedLine (via Pubmed)                       | (long[All Fields] AND term[All Fields] AND (“diphosphonates”[MeSH Terms] OR “diphosphonates”[All Fields] OR “bisphosphonate”[All Fields]) AND (“osteoporosis, postmenopausal”[MeSH Terms] OR (“osteoporosis”[All Fields] AND “postmenopausal”[All Fields]) OR “postmenopausal osteoporosis”[All Fields] OR (“post”[All Fields] AND “menopausal”[All Fields] AND “osteoporosis”[All Fields]) OR “post menopausal osteoporosis”[All Fields])) AND systematic[sb]   | 21         | 0                    | 0                   |
|  | (long[All Fields] AND term[All Fields] AND (“diphosphonates”[MeSH Terms] OR “diphosphonates”[All Fields] OR “bisphosphonate”[All Fields]) AND (“osteoporosis, postmenopausal”[MeSH Terms] OR (“osteoporosis”[All Fields] AND “postmenopausal”[All Fields]) OR “postmenopausal osteoporosis”[All Fields] OR (“post”[All Fields] AND “menopausal”[All Fields] AND “osteoporosis”[All Fields]) OR “post menopausal osteoporosis”[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]  | 67         | 4                    | 4                   |
|  | (“diphosphonates”[MeSH Terms] OR “diphosphonates”[All Fields] OR “bisphosphonate”[All Fields]) AND (“osteoporosis, postmenopausal”[MeSH Terms] OR (“osteoporosis”[All Fields] AND “postmenopausal”[All Fields]) OR “postmenopausal osteoporosis”[All Fields] OR (“post”[All Fields] AND “menopausal”[All Fields] AND “osteoporosis”[All Fields]) OR “post menopausal osteoporosis”[All Fields]) AND (“case-control studies”[MeSH Terms] OR (“case-control”[All Fields] AND “studies”[All Fields]) OR “case-control studies”[All Fields] OR (“case”[All Fields] AND “control”[All Fields] AND “study”[All Fields]) OR “case control study”[All Fields]) | 128        | 12                   | 12                  |
| Centre for Reviews and Dissemination (CRD) | bisphosphonates and post and menopausal and osteoporosis   | 6          | 0                    | 0                   |
| Cochrane Library                           | bisphosphonates and post and menopausal and osteoporosis   | 20         | 0                    | 0                   |

**Busca realizada por relatos de casos:**

MedLine, via Pubmed: ((“bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw”[MeSH Terms] OR (“bisphosphonate-associated”[All Fields] AND “osteonecrosis”[All Fields] AND “jaw”[All Fields]) OR “bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw”[All Fields] OR (“bisphosphonate”[All Fields] AND “osteonecrosis”[All Fields]) OR “bisphosphonate osteonecrosis”[All Fields]) AND (“jaw”[MeSH Terms] OR “jaw”[All Fields]) AND (“osteoporosis, postmenopausal”[MeSH Terms] OR (“osteoporosis”[All Fields] AND “postmenopausal”[All Fields]) OR “postmenopausal osteoporosis”[All Fields] OR “osteoporosis”[All Fields] OR “osteoporosis”[MeSH Terms])) AND Case Reports[ptyp]

**Observação:**

Em data posterior à das buscas realizadas acima, foi publicado o artigo de Erviti J *et al.* (2013)30, o qual foi selecionado e incluído no texto.