



AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE FRATURAS FEMURAIS ATÍPICAS ASSOCIADO AO USO DE BIFOSFONATOS

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 25; 172 (12):930-6.

Introdução

A evidência atual sugere existir uma associação entre o tratamento com bifosfonatos e fraturas femurais atípicas, permanecendo incerta a magnitude deste risco.

Os objetivos deste trabalho foram: avaliar a associação entre o tratamento com bifosfonatos e fraturas femurais atípicas e determinar a evolução da incidência destas fraturas na última década.

Métodos

Estudo caso-controlo, incluindo os doentes com 50 ou mais anos de idade internados num Centro de Traumatologia nível 1 com fratura femural subtrocantérica ou diafisária entre 1 de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2010 (N=477). Foram excluídos doentes com condições associadas a alterações da integridade óssea, com fraturas por traumatismos de elevada energia, tumores ou doença de Paget documentada, envolvendo implantes na linha de fratura e fraturas intraoperatórias da diáfise femural. Foram avaliadas as radiografias da admissão classificando as fraturas fe-

murais como atípicas (casos) ou clássicas (controlos) e os registos médicos e de terapêutica (uso e tipo de bifosfonatos e duração do tratamento). Consideraram-se fraturas atípicas aquelas com traço transversal ou oblíquo curto com origem no cortex femural lateral entre o pequeno trocânter e a metáfise distal. Fraturas com a mesma localização mas de aparência distinta (espiral, em cunha, segmentar ou complexa irregular) categorizaram-se como clássicas.

Como segundo grupo controlo, selecionaram-se aleatoriamente 200 indivíduos com 50 ou mais anos de idade, saudáveis, sem história de fratura femural.

Na avaliação da associação entre o uso de bifosfonatos e fraturas femurais atípicas, foi utilizada uma regressão logística multivariada. Foram também calculadas as taxas de incidência de cada tipo de fratura.

Resultados

Identificaram-se 39 doentes com fraturas atípicas e 438 com fraturas clássicas. Dos doentes com fraturas atípicas 32 (82,1%) tinham sido tratados com bifosfonatos com-



parativamente com 28 (6,4%) no grupo com fraturas clássicas (*Odds Ratio* [OR] 66,9; IC 95% 27,1 – 165,1) e 11,5% no grupo sem fraturas (OR 35,2; IC 95% 13,9 – 88,8). Outros fatores de risco univariados para fraturas atípicas incluíram: sexo feminino, idade mais jovem, uso de vitamina D ou corticóides.

Verificou-se uma redução de 47% no risco de fraturas clássicas (OR 0,5; IC 95% 0,3 – 0,9) com o uso de bifosfonatos. Considerando a duração do tratamento, os OR (IC 95%) para fraturas atípicas vs fraturas clássicas foi de 35,1 (10,0 – 123,6) para menos de 2 anos, 46,9 (14,2 – 154,4) para 2 a 5 anos, 117,1 (34,2 – 401,7) para 5 a 9 anos e 175,7 (30,0 – 1027,6) para mais de 9 anos, comparativamente com o

não tratamento. Ocorreu fratura contralateral em 28,2% dos casos de fratura atípica e em 0,9% dos de fratura clássica (OR 42,6; IC 95% 12,8 – 142,4).

A taxa de incidência de fraturas atípicas foi baixa (32 casos por milhão de pessoas/ano) verificando-se um aumento médio de 10,7% ao ano.

Conclusão

Verificou-se existir associação entre fraturas femurais atípicas e o uso de bifosfonatos, com risco aumentado com uma maior duração do tratamento. A incidência de fraturas atípicas aumentou ao longo dos 12 anos do estudo mas o número absoluto destas fraturas é muito baixo.

Comentário

A osteoporose é um problema de saúde no qual o papel do Médico de Família é crucial para o diagnóstico precoce e tratamento. Os bifosfonatos são recomendados como primeira linha de tratamento.^{1,2}

Desde 2005 têm sido descritas fraturas femurais incomuns («atípicas») em doentes medicados com bifosfonatos. Vários estudos epidemiológicos têm procurado avaliar esta potencial associação. Os resultados obtidos são contraditórios e a baixa incidência destas fraturas dificulta a investigação.^{3,4,5} Além disso, a definição de fraturas femurais atípicas tem sido inconsistente nos diferentes estudos. Alguns classificam as fraturas como atípicas baseados na origem não traumática, outros consideram aspetos radiográficos específicos (traço de fratura transversa ou oblíquo, espessamento ou fratura da cortical lateral). Apesar desta variação conceptual, caracterizam-se sempre pela localização, envolvendo a região subtrocantérica e a diáfise femoral.⁴

Este estudo de Meier *et al.* evidenciou existir um maior risco de fraturas femurais atípicas nos doentes medicados com bifosfonatos, aumentando com a duração do tratamento. Verificou-se ainda um aumento da incidência de fraturas atípicas na última década. Contudo, a incidência de fraturas atípicas é baixa, ocorrendo 11 vezes mais fraturas clássicas no mesmo período. Assim, e considerando que o tratamento com bifosfonatos se associa a uma redução das fraturas vertebrais em 40 a 70% e das fraturas do punho em 50%, a relação benefício/risco do tratamento mantém-se favorável.

Como pontos fortes deste estudo destacam-se o elevado número de participantes, o seguimento na mesma instituição durante 12 anos, a avaliação das radiografias independentemente por dois médicos e a informação detalhada da evolução temporal, duração do tratamento com bifosfonatos e ocorrência de fraturas bilaterais.

Como limitações do estudo, tratar-se de um estudo retrospectivo limitando conclusões acerca de causalidade; o viés de codificação, com a seleção dos participantes através da codificação de fratura femoral subtrocantérica ou diafisária nos registos clínicos, de acordo com a *International Statistical Classification of Diseases 10th Revision* e o viés de registo, quanto ao tratamento e sua duração. Além disso, não se podem excluir outras variáveis de confundimento, como a densidade mineral óssea (DMO), *turnover* ósseo, uso de outras medicações, antecedentes de tabagismo, IMC e exercício físico.

Outro aspeto não considerado é a fisiopatologia das fraturas atípicas. Os autores sugerem que um modelo multifatorial coloca a possibilidade de mecanismos patogénicos não envolvendo o efeito dos bifosfonatos no *turnover* ósseo. Não serão estes mecanismos diferentes das fraturas típicas, comprometendo o estabelecimento de uma relação causal? Neste mecanismo, haverá alguma condição que leve a prescrever bifosfonatos a um subtipo de população com maior risco para fraturas atípicas? Ou, pensando num mecanismo de seleção natural, será que prevenindo um tipo de fraturas se propicia o aparecimento de outros?



Existem ainda outros aspetos por clarificar. Porque é que apenas alguns doentes tratados com bifosfonatos desenvolvem fraturas atípicas? Por outro lado, porque é que nem todos os doentes com fraturas atípicas foram previamente tratados com bifosfonatos? É necessário investigar outros potenciais cofatores que permitam identificar doentes com maior risco de fraturas associadas ao tratamento com bifosfonatos para uma prescrição mais criteriosa destes fármacos com redução/prevenção de futuras fraturas atípicas. Um estudo de La Rocca *et al* que procurou avaliar diferenças nos parâmetros clínicos e laboratoriais num subgrupo de doentes com fraturas femurais atípicas medicados com bifosfonatos há mais de três anos não evidenciou diferenças significativas entre os grupos com e sem fratura, exceto na paratormona, significativamente menor no primeiro grupo.⁶

Outra questão é a duração do tratamento com bifosfonatos. Se o risco de fraturas atípicas aumenta com esta, qual a eficácia antifraturária da utilização prolongada? Qual o impacto da sua descontinuação? Schilcher *et al* demonstraram que a descontinuação dos bifosfonatos se associaria a uma diminuição do risco de fratura atípica em 70% por ano após a última toma.⁷ A *Food and Drug Administration* refere não existir evidência robusta que suporte a eficácia do uso de bisfonatos por mais de três a cinco anos.⁴ Em consonância, a norma da Direção-Geral de Saúde sugere para o alendronato e risedronato, uma interrupção, de um a dois anos, após cinco anos de tratamento, sem perda da eficácia antifraturária.² Deverá ponderar-se a descontinuação em todos os doentes? Que fatores considerar nesta decisão? Em caso de descontinuação, que fatores considerar na decisão de quem e quando deverá reiniciar a terapêutica? Não existem estudos que respondam a estas dúvidas.⁴ Assume-se que a avaliação dos fatores de risco individual e da DMO poderá ser importante na decisão acerca da descontinuação.⁴ Na prática, indivíduos com baixo risco (sem fraturas de fragilidade prévias, com T score superior a -2,5) serão os melhores candidatos para descontinuação do tratamento. A duração da pausa no tratamento e a utilidade do *follow-up* com avaliação da DMO ou outros marcadores após a descontinuação permanece incerta.⁴

Concluindo, deste estudo, salientam-se três aspetos:

- A associação entre o uso de bifosfonatos e fraturas atípicas do fémur é altamente provável, aumentando o risco com a duração do tratamento.
- A incidência de fraturas atípicas é muito baixa sobretudo se comparada com as fraturas osteoporóticas típicas, mantendo-se positiva a relação benefício/risco do uso de bifosfonatos.
- A identificação de indivíduos com maior risco de fraturas atípicas é de crucial importância na sua prevenção no futuro pelo que são necessários estudos acerca destas fraturas para clarificar o mecanismo e fatores de risco.

Inês Leite da Silva

Interna de formação específica em Medicina Geral e Familiar
USF Santa Joana – ACeS Baixo Vouga II

Ivo Reis

Interno de formação específica em Medicina Geral e Familiar
USF BRIOSA – ACeS Baixo Mondego I

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tavares V, Canhão H, Gomes JA, Simões E, Romeu JC, Coleho P, et al. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reumatol Port* 2007 Jan-Mar; 32 (1): 49-59.
2. Direção-Geral da Saúde. Tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopáusia – Norma nº 027/2011. Lisboa: DGS; 2011.
3. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010 May 13; 362 (19): 1761-71.
4. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Food and Drug Administration. 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf> [accedido a 30/07/2012].
5. Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, Elliot JR, Moran CG. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br* 2012 Mar; 94 (3): 385-90.
6. La Rocca Vieira R, Rosenberg ZS, Allison MB, Im SA, Babb J, Peck V. Frequency of incomplete atypical femoral fractures in asymptomatic patients on long-term bisphosphonate therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2012 May; 198 (5): 1144-51.
7. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011 May 5; 364 (18): 1728-37.
8. Black MD, 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 (PFT). *J Bone Miner Res* 2012 Feb; 27 (2): 243-54.

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.