ROF 104 Set/Out 2012

Boletim do cim

CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

TERAPÊUTICA E INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA EM CUIDADOS PALIATIVOS

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define Cuidados Paliativos como "uma abordagem que visa melhorar a qualidade de vida dos doentes que enfrentam problemas decorrentes de uma doença incurável com prognóstico limitado e/ou doença grave (que ameaça a vida) e suas famílias, através da prevenção e alívio do sofrimento, com recurso à identificação precoce, avaliação adequada e tratamento rigoroso dos problemas não só físicos, como a dor, mas também dos psicossociais e espirituais".[1] Apesar de estes cuidados serem associados ao fim de vida, a intervenção precoce é largamente defendida por aumentar a qualidade de vida e a taxa de sobrevivência e reduzir a necessidade de hospitalização. O conceito inclui, ainda, os doentes crónicos em fases de exacerbação da doença.[2,3]

A abordagem holística do doente e a abrangência de cuidados às famílias, mesmo após a morte do doente, são aspetos fundamentais dos cuidados paliativos. Respostas adequadas surgem de equipas multidisciplinares que incluem médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, representantes religiosos, farmacêuticos, voluntários, entre outros, cada um contribuindo para a qualidade de vida do doente.[4,5]

Dada a complexidade das combinações terapêuticas frequentemente utilizadas, os conhecimentos especializados do farmacêutico representam uma mais-valia para a equipa multidisciplinar.[6,7] Para além da monitorização farmacoterapêutica, desempenha um papel importante no aconselhamento do doente, na produção de medicamentos manipulados para individualização terapêutica e na melhoria da relação custo-efetividade, através da racionalização de medicamentos.[7,8]

Na Austrália, onde cerca de 80% dos doentes recebe cuidados paliativos em casa, um estudo de inclusão de um farmacêutico comunitário numa equipa multidisciplinar de cuidados paliativos demonstrou a melhoria na qualidade da prestação dos cuidados, através da educação dos doentes, cuidadores e interação com restantes profissionais da equipa, diminuindo os erros de medicação e prevenindo hospitalizações e gastos desnecessários.[9] Outro estudo permitiu concluir que a intervenção farmacêutica melhora a adesão à terapêutica e é bem aceite pelos doentes, tendo impacto positivo nos resultados terapêuticos obtidos.[8]

A prestação de cuidados paliativos de excelência exige dos farmacêuticos atualização e especialização de conhecimentos.[6] Um inquérito realizado a farmacêuticos hospitalares e comunitários, em 2009, demonstrou que apesar de existir um conhecimento básico de terapêutica opióide entre estes profissionais, ainda persistem lacunas e falta de conhecimento em algumas áreas que podem dificultar a prestação adequada de cuidados farmacêuticos paliativos e o seu desempenho em equipas multidisciplinares.[10]

Os sintomas mais frequentemente experienciados pelos doentes em cuidados paliativos são a dor, a dispneia e a depressão.[2,11] Outros sintomas, relacionados com a doença ou com a terapêutica instituída, incluem a obstipação, náuseas, vómitos, ansiedade, agitação, delírio, astenia, caquexia, anorexia, entre outros, que podem ser aliviados através da farmacoterapia.[12,13]

Ao longo da progressão da doença e com a aproximação do final de vida, as prioridades terapêuticas e as próprias perspetivas do doente vão sendo modificadas. Por exemplo, náuseas e vómitos podem ser aceites pelo doente como efeitos adversos de quimioterapia curativa, mas dificilmente o serão enquanto efeito adverso da analgesia sintomática.[14] Nos últimos dias de vida o grande objetivo das medidas instituídas é garantir o conforto do doente e seus familiares, podendo ser recomendada a suspensão dos tratamentos quimio e radioterápicos, antibióticos e terapêutica crónica, em geral. A reposição de fluídos e alimentação parentérica, quando a via oral deixa de estar disponível, não estão indicados, uma vez que, em fim de vida, a sensação de fome está diminuída e a reposição intravenosa de fluidos pode aumentar as secreções respiratórias. O uso da via subcutânea para administração de fármacos apresenta vantagens por ser menos invasiva e dolorosa do que a via intravenosa e intramuscular, respetivamente.[14]

As abordagens terapêuticas mais frequentemente utilizadas para controlar os sintomas de doentes paliativos encontram-se resumidas na tabela 1.

A dor é o sintoma mais frequente em doentes paliativos. A avaliação da sua intensidade é realizada pela aplicação de escalas validadas como a analógica, numérica e escala de faces. A OMS recomenda a sequenciação do tratamento da dor, particularmente a de origem oncológica, de acordo com a "escada da dor". No nível I preconiza a utilização de fármacos não opióides (paracetamol e anti-inflamatórios não esteróides), no nível II, os opióides para tratamento de dor ligeira a moderada (codeína e tramadol) e, no nível III, os opióides para tratamento de dor severa (morfina, fentanilo, buprenorfina, etc.).[15] Os principais tipos de dor experienciados pelos doentes em cuidados paliativos são a dor nociceptiva (relacionada com uma lesão tecidular ou visceral, transmitida pelo sistema nervoso) e a dor neuropática (decorrente de alterações do próprio sistema nervoso que correspondem à fonte da dor).[16]

Tratamentos adjuvantes podem ser equacionados em todos os níveis de intensidade e têm como objetivo controlar a dor que não responde a opióides (dor neuropática), potenciar o efeito dos opióides, ou reduzir a sua dose, por exemplo, tratando metástases ósseas ou hipertensão endocraniana.[13,15,16]

O tratamento da dor neuropática é realizado com antidepressivos tricíclicos (sobretudo amitriptilina) ou antiepiléticos. Destes, a gabapentina e a pregabalina podem ser consideradas alternativas à

TABELA 1 – TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EM MEDICINA PALIATIVA	
SINTOMA	**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**
Dor	Paracetamol e AINEs; Opióides (Morfina, Fentanilo, Hidromorfona, Buprenorfina) [2,15,17] Bifosfonatos (adjuvante na dor óssea metastática) [2,15] Amitriptilina, Carbamazepina; Gabapentina, Pregabalina (alternativas) [15]
Depressão	Antidepressivos tricíclicos; Inibidores seletivos da recaptação de serotonina [2]
Delírio	Haloperidol; Levomepromazina (agitação intensa); Midazolam (alternativa) [13,14,17] Olanzapina, clozapina, quetiapina [13]
Dispneia	Morfina[11,13] Prometazina (2ª linha)[11] Midazolam (se ansiedade)[11,13]
Tosse	Codeína[13]
Estertores	Butilescopolamina; [13,14,17] Atropina 1% colírio (por via oral); Octreótido[17]
Xerostomia	Estimuladores farmacológicos: pilocarpina oral[13]
Anorexia	Corticosteróides, Acetato de megestrol[11,13]
Náuseas e vómitos	Hipertensão craniana: Dexametasona Obstrução intestinal: Corticosteróides, Butilescopolamina, Octreótido Origem vestibular: Anti-histamínicos: Prometazina Por opióides: Metoclopramida, Haloperidol, Corticosteróides [13,17] Não relacionado com quimio ou radio: Metoclopramida, Domperidona Pós-quimioterapia: Ondansetrom, Corticosteróides, Aprepitant Vómitos antecipatórios: Alprazolam, Lorazepam [13]
Obstipação	Laxantes de contacto (senosidos, bisacodilo); Laxantes osmóticos (lactulose); Parafina [13,19,20] Supositórios de glicerina e bisacodilo; Enemas de azeite, glicerina ou fosfatos [13,16,20] Metilnaltrexona [13,19,20]

carbamazepina visto que, embora sem eficácia superior, apresentam melhor perfil de efeitos adversos.[16] Quando a resposta analgésica não é alcançada ou quando se pretende reduzir as doses da terapêutica analgésica instituída, podem estar indicadas outras estratégias como a anestesia periférica do nervo ou raiz nervosa, a anestesia intratecal com opióides, a neurólise ou ablação dos nervos que inervam a área da dor ou, mesmo, a sedação.[2,5,12,16]

O cansaço, anorexia e caquexia são também frequentemente reportados e devem ser abordados com medidas não farmacológicas, tais como incentivar o descanso, manter um sono regular e educar o paciente sobre alimentação.[14] A dispneia pode ser tratada com introdução ou ajuste de doses de opióides, nomeadamente a morfina, com prometazina, em segunda linha, e midazolam, em caso de ansiedade.[13]

A ocorrência de estertores (respiração ruidosa devida a secreções) provoca frequentemente sentimentos de angústia nos familiares, que deverão ser adequadamente esclarecidos sobre a natureza do sintoma. A sua redução pode ser conseguida por medidas gerais, como o correto posicionamento do doente (elevação a 30º), sucção traqueal ou nasofaríngea suave e por medidas farmacológicas preventivas.[13,14,17] O delírio é um sintoma frequente nas últimas semanas de vida, podendo ser secundário a opióides ou benzodiazepinas, estar relacionado com problemas do sistema nervoso central, infeções ou retenção urinária.[13,17]

Os sintomas digestivos incluem mucosite, xerostomia, obstipação, náuseas e vómitos. A mucosite é um efeito adverso comum da radioterapia ou quimioterapia e o seu tratamento passa pela higiene oral e analgesia.[13] A xerostomia, que afeta claramente a qualidade de vida dos doentes, pode ser abordada por medidas não farmacológicas, tais como a utilização de saliva artificial (metilcelulose) ou estimuladores da salivação (gustativos – pastilhas de vitamina C e mecânicos – gomas de mascar).[13,18] As náuseas e vómitos devem ser tratados de acordo com a sua etiologia,[13,17] sendo a psicoterapia uma alternativa considerada, no caso de vómitos antecipatórios.[13]

A obstipação atinge cerca de 90% dos doentes em tratamento com opióides, o que justifica a instituição de terapêutica laxante simultaneamente à opióide.[17,19,20] Medidas adicionais incluem o aumento da ingestão de fibras e líquidos e a prática de exercício físico. A terapia farmacológica inclui laxantes de contacto, osmóticos ou a associação de ambos, podendo, também, adicionar-se parafina. Quando estas medidas não são eficazes pode recorrer-se ao uso de laxantes de resgate.[13,19,20] A metilnaltrexona é um antagonista opióide que não afeta a sua atividade analgésica e pode ser potencialmente efetiva na melhoria da obstipação causada pelos opióides, quando a utilização dos laxantes anteriores não é eficaz.[13,17,19,20]

Outros sintomas podem afetar doentes paliativos necessitando de respostas farmacológicas e não farmacológicas adequadas. As equipas multidisciplinares de Cuidados Paliativos dispõem dos conhecimentos e experiência necessários para oferecer qualidade de vida a estes doentes e seus familiares.

Rita Palmeira de Oliveira
Especialista em Farmácia Hospitalar
Farmacêutica do Centro Hospitalar Cova da Beira
Assistente convidada da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

Marta Ramos
Aluna do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

Referências bibliográficas

1. Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos. Recomendações para a Organização de Serviços de Cuidados Paliativos. 2006; Disponível em: http://www.apcp.com.pt/uploads/Recomendacoes_Organizacao_de_Servicos.pdf.
2. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE Jr, Cross JT Jr, Owens DK. *et al*. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2008;148: 141-6.
3. Kelley A, Meier D. Palliative Care: A shifting Paradigm. N Eng J Med. 2010; 363: 781-2.
4. Direcção-Geral da Saúde. Programa de Cuidados Paliativos, Circular Normativa nº 14.(2004).
5. Desai M, Kim A, Fall P, Wang D. Optimizing Quality of Life Through Palliative Care. J Am Osteopath Assoc. 2007; 107: 9-14.
6. Herndon CM, Strassels SA, Strickland JM, Kral LA, Craig DS, Nesbit SA. *et al*. Consensus Recommendations From the Strategic Planning Summit for Pain and Palliative Care Pharmacy Practice. J Pain Symptom Manage. 2012; 43(5): 925-44.
7. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role in hospice and palliative care. Am J Health-Syst Pharm. 2002; 59:1770-3.
8. Pizzuto M. Wirth F, Azzopardi LM, Zarb-adami M, Serracino-Inglott A. Palliative Care in cancer patients. Hosp Pharm Europe. 2009; 42: 66-9.
9. Hussainy S, Box M. Piloting the role of a pharmacist in a community palliative care multidisciplinar team: an Australian experience. BMC Palliat Care. 2011; 10:16.
10. Borgsteede SD, Rhodius C, Smet P, Pasman H, Onwuteaka-Philipsen B, Rurup M. The use of opioids at the end of life: knowledge level of pharmacists and cooperation with physicians. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67: 79-89.
11. De Lima I. Key concepts in palliative care: the IAHPC list of essential medicines in palliative care. Eur J Hosp Pharm. 2012; 19: 34-7.
12. Ghafoor VL, Silus LS. Developing policy, standards orders, and quality-assurance monitoring for palliative sedation therapy. Am J Health-Syst Pharm. 2011; 68(6): 523-7.
13. Guía de práctica clínica sobre cuidados paliativos: control de sintomas. Infac. 2009; 17(5): 25-30.
14. Radbruch I, Hoffmann-Menzel H, Kern M, Rolke R. Hospice pharmaceutical care: the care for the dying. Eur J Hosp Pharm. 2012; 19: 45-8.
15. OMS. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd Ed, Geneve, Organização Mundial de Saúde. 1996.
16. Savoir utiliser les antalgiques en fin de vie chez les adultes. Rev Prescrire. 2011; 31(333): 517-23.
17. Clary P, Lawson P. Pharmacologic Pearls for End-of-Life Care. Am Fam Physician. 2009; 79: 1059-65.
18. Feio M, Sapeta P. Xerostomia em cuidados paliativos. Acta Med Port. 2005; 18: 459-66.
19. Utilización de laxantes en cuidados paliativos. Bol Ter Andaluz. 2010; 26(4): 15-6.
20. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, Syme. Consensus Recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. J Pain Symptom Manage. 2010; 40: 761-73.

BIFOSFONATOS: ASPECTOS DE SEGURANÇA

Os bifosfonatos (B) orais são amplamente utilizados, especialmente na osteoporose pós-menopáusica, enquanto por via intravenosa se utilizam principalmente como coadjuvantes em alguns tipos de cancro.[1] Tem sido demostrada a eficácia dos B na redução do risco de fractura em osteoporose pós-menopáusica, com um perfil de segurança favorável.[2,3] As reacções adversas mais comuns podem ser evitadas ou controladas, e o risco de eventos mais raros pode ser minimizado com uma adequada selecção dos doentes e/ou fármacos.[4]

Os B podem causar **intolerância gastrointestinal** manifestada por dor abdominal, náusea, vómitos, diarreia e obstipação.[5-7] Podem surgir esofagite,[6,8,9] disfagia e úlceras esofágicas ou gástricas.[8,9] Parecem ser reacções locais, não tendo sido associadas ao uso intravenoso.[5] Parecem ser mais comuns quando não se seguem as instruções para uma correcta administração.[4,5,7] Se existir inflamação gastrointestinal, é necessária precaução, ou evitar o uso de B.[6]

A **disfunção renal** está ligada especialmente com a administração parenteral. Geralmente, os B devem ser evitados em doentes com insuficiência renal moderada a grave.[6,8]

Uma **reacção de fase aguda** com sintomas transitórios, como mialgia, artralgia, febre, sintomas gripais e cefaleia leve é comum após a administração intravenosa de B, sobretudo na primeira dose.[4-7,10] Também pode ocorrer por via oral;[7] foi descrita após administração mensal de ácido ibandrónico e, raramente, com ácido alendrónico diário ou semanal.[8]

Pode surgir **hipocalcémia,** usualmente leve e não reconhecida.[10] Estão em maior risco os doentes com deficiência em vitamina D, alterações nas funções paratiroideia e renal, em tratamento para doença de Paget, ou com B intravenosos. Antes do tratamento, especialmente intravenoso, devem ser analisados os níveis de cálcio e creatinina.[5]

À medida que os tratamentos são utilizados por maior número de doentes surgem relatos de novas reacções adversas, algumas só identificadas depois de anos de uso.[2]

CANCRO DE ESÓFAGO

Em 2009, foram comunicados os primeiros casos de cancro de esófago surgidos nos Estados Unidos, Japão e Europa em doentes em tratamento oral com B, em particular com ácido alendrónico. Contudo, o estudo tinha algumas limitações metodológicas.[9,10] Posteriormente, têm surgido dados contraditórios;[3,5,11] vários estudos não mostraram aumento de risco.[6,9,12]

Os limitados dados existentes devem ser interpretados com precaução,[7] pois não permitem estabelecer uma relação causal entre os B orais e o cancro de esófago.[3,9,11] São necessários ensaios aleatorizados e controlados,[3,7,9,11] com metodologia adequada.[7] É aconselhável contactar o médico se surgirem problemas de deglutição ou dor retrosternal, tomar as formulações orais de B como aconselhado[13] e evitar o uso nos doentes com factores de risco, como esófago de Barret.[5,7,13,14]

OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares (OM), associados ao uso de altas doses intravenosas de ácido pamidrónico e ácido zoledrónico, foram descritos em 2003 e 2004.[1,3,4,15]

A maioria dos casos associa-se com o uso intravenoso de altas doses para o cancro, ainda que tenha sido descrito um pequeno número com o uso oral para a osteoporose.[1,3,5,7]

A OM caracteriza-se por exposição óssea necrótica na região maxilofacial que não cura em 8 semanas, num doente tratado com B e sem história de radioterapia da área craneofacial.[3,5,9] Diferentemente da associada a antineoplásicos, esta OM não responde ao tratamento cirúrgico.[1] Muitas lesões não curam ou fazem-no lentamente.[9]

Em doentes tratados com B para a osteoporose tem sido estimado um risco de OM entre 1/10 000 e 1/100 000 doentes/tratamento e ano.[3] Entre os factores associados com um maior risco têm sido citados: tratamento imunossupressor (por ex., com corticosteróides), comorbilidades,[7] tratamento prolongado ou alta potência dos B,[1] extracções dentais ou cirurgia bucal afectando o osso,[1,5] má higiene oral, doença periodontal ou presença de dentaduras.[5]

Os doentes devem realizar uma revisão bucodental antes do tratamento e eliminar focos infecciosos, efectuar revisões periódicas e manter uma boa higiene bucodental.[1,5,9] Os procedimentos cirúrgicos invasivos devem ser evitados, especialmente no uso intravenoso de B.[9]

Não tem sido claramente estabelecida uma relação causal, ainda que seja plausível.[3,4,7,9] O mecanismo subjacente é desconhecido;[3] tem sido proposta a excessiva redução de reabsorção óssea, a imunossupressão, a infecção e as dificuldades na angiogenese.[5,7]

Na maioria dos doentes com osteoporose o benefício na redução do risco de fractura ultrapassa o potencial risco de OM.[3]

DOR ÓSSEA, ARTICULAR, OU MUSCULAR

Ensaios clínicos e relatos têm associado o uso crónico de B orais com dor óssea, articular ou muscular, às vezes generalizada e incapacitante, que pode surgir dias, meses ou até anos após o início.[2,6,16] Em 2005, foi publicada uma série com 112 casos de dor associados com ácido alendrónico e 6 com ácido risedrónico.[2,3,9,16] O trabalho não proporcionava dados sobre o número total de doentes que receberam os fármacos no mesmo período, nem sobre a incidência numa população similar que não os recebesse (grupo de comparação).[3]

Habitualmente, a dor desaparece gradualmente após suspensão do tratamento; em alguns casos, a resolução é lenta ou incompleta. Em ocasiões, a dor reaparece ao reinstaurar o tratamento.[2,3,6,16]

Não são conhecidos os factores de risco, a incidência,[2] ou o mecanismo da reacção.[9] Até à data, não tem sido possível estabelecer uma relação causal entre esta sintomatologia e a utilização de B;[3,17] as dores músculo-esqueléticas são frequentes nos idosos, o que pode ser um factor de confusão.[7] Contudo, recomenda-se a vigilância pelos profissionais sanitários, já que podem ser sintomas pouco reconhecidos.[3,16]

TRANSTORNOS INFLAMATÓRIOS OCULARES

Tem sido referida inflamação ocular em doentes tratados com B.[3,14] Em 2004, uma revisão apresentou 438 reacções oculares, na sua maioria inflamatórias (conjuntivites, irites, episclerites e uveítes),[5,6] associando-se dor ocular e fotofobia.[5] A patofisiologia da inflamação ocular é desconhecida; tem sido proposto que seja uma reacção tóxica ou imunológica devida à libertação de citoquinas pelos B.[3]

Ainda que o risco seja baixo, recomendam-se exames oftalmológicos nos doentes em que surja uma diminuição persistente da visão ou dor ocular.[3,14,18] Se existir história de doença ocular

inflamatória grave, pode ser prudente evitar os B ou usá-los com precaução,[3,6] especialmente por via intravenosa.[5,6]

FIBRILAÇÃO AURICULAR

Um ensaio de 2007 mostrou uma maior incidência de fibrilação auricular (FA) grave com ácido zoledrónico intravenoso em administração anual, em relação ao grupo placebo,[2,3,9,11,19] ainda que sem diferença significativa na incidência global de FA.[3] Numa secção menor deste ensaio com cuidadosa avaliação, a FA não aumentou.[6,9]

Alguns estudos relataram também aumento de FA com o uso de B.[3,6,9] Uma análise retrospectiva referiu FA grave no grupo tratado com ácido alendrónico, sem diferença significativa na incidência de FA.[6] Uma meta-análise mostrou aumento do risco de FA e outra um ligeiro aumento de FA grave, não significativo.[19] Uma meta-análise recente observou um aumento significativo do risco de FA grave; contudo, não é possível estabelecer conclusões definitivas pelas limitações dos estudos incluidos.[2,6] A existência de outros factores de risco pode influir.[3,6,9]

Outros estudos não encontraram relação entre o uso de B e o risco de FA.[3,6,9,19,20] Uma revisão de estudos realizados com ácido zoledrónico, ácido alendrónico e ácido risedrónico não encontrou diferenças significativas na incidência global de FA em relação ao placebo.[21]

Uma revisão da Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu que o risco de FA parece baixo, mantendo-se favorável a relação benefício-risco.[6] Contudo, os resumos das características do medicamento do ácido pamidrónico e ácido zoledrónico incluem a reacção.[6,22]

Em resumo, não existe uma clara associação com esta reacção.[3-5,7,9,14,16] A heterogeneidade dos estudos e a escassez de informação não permitem confirmar este risco.[9] Com base nos dados disponíveis, é difícil que exista uma relação causal entre a FA e o uso de B[16] e, até a data, não tem sido proposto um mecanismo convincente para a reacção.[5,7,9,11,14]

FRACTURAS ATÍPICAS

Desde 2005 têm sido publicados relatos que relacionam o uso prolongado de B com aumento do risco de fracturas de baixa energia ou de stresse.[2,5,7,9] São fracturas subtrocantéricas e da diáfise proximal femoral,[2,8] que surgem espontaneamente ou após traumatismo mínimo,[2,18] podendo ser bilaterais e, sendo frequentemente precedidas por dor na zona.[2] Geralmente, surgem em mulheres de idade avançada, tratadas durante anos.[2,6]

Numa análise de ensaios realizados com ácido alendrónico ou ácido zoledrónico, não se encontrou um aumento significativo de fractura atípica (FAt), mesmo em tratamentos de 10 anos, mas o estudo não foi desenhado para tirar conclusões definitivas. Ainda que a maioria dos casos tenha ocorrido com ácido alendrónico, há relatos com ácido ibandrónico, ácido risedrónico e ácido zoledrónico.[23] Num estudo populacional encontrou-se uma maior prevalência de uso de B em doentes com FAt, mas o risco absoluto foi pequeno.[24] Alguns estudos epidemiológicos não mostram aumento de FAt.[5] Um estudo de coorte não encontrou diferença no risco de FAt,[8,9] sugerindo que é provável que a reacção seja resultado da osteoporose.[6]

Em 2011, a EMA concluiu que as FAt ocorrem raramente e são um efeito de classe dos B, que não altera a relação benefício-risco deste grupo nas indicações autorizadas.[18,25] Contudo, recomendou a inclusão na informação dos B de um aviso acerca deste risco e da potencial necessidade de interrupção do tratamento em caso de suspeita.[25]

Em alguns doentes, o tratamento prolongado poderia causar uma excessiva supressão da reabsorção óssea com alteração da mineralização, gerando um osso mais frágil e quebradiço, apesar do aumento da densidade mineral óssea.[2,16]

Alguns doentes relatam dor ou fraqueza na coxa, anca ou virilha, semanas ou meses antes da fractura.[5,9,18] As fracturas costumam ser bilaterais; em doentes que sofram uma fractura deve ser examinado o fémur contralateral.[18]

As FAt têm sido comunicadas com muito baixa frequência, principalmente em uso a longo prazo de B para a osteoporose.[3,18] A duração ideal do tratamento não foi ainda determinada. A necessidade de continuar o tratamento deve ser reavaliada periodicamente com base na relação benefício-risco individual, especialmente depois de 5 ou mais anos de uso.[3,18,25]

Actualmente, na maioria das mulheres pós-menopáusicas, o receio de FAt não deve conduzir à paragem da terapêutica.[9]

*

Na utilização clínica de B a longo prazo têm surgido relatos de novas reacções adversas.[2,3] São necessários estudos adequados, que permitam a validação da causalidade das reacções. Até existir uma estimativa mais completa, a relação entre a eficácia na redução das fracturas osteoporóticas dos B e o risco das infrequentes complicações deverá ser individualmente avaliada.[8]

Os profissionais de saúde devem conhecer as possíveis reacções adversas e comunicar aos doentes os potenciais riscos e benefícios.

Aurora Simón
Farmacêutica

Referências bibliográficas

1. Cardona Tortajada F. *et al.* Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos. Bol Inf Farmacoter Navar. 2009 [acedido a 15.07.12]; 17(5): 76-84. Disponível em http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v32n3/revision2.pdf
2. Bifosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa. Butll GROC. 2009; 22(3): 9-12.
3. Lewiecki EM. Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. Drugs. 2011; 71(6): 791-814.
4. Vigilance, rather than alarm, is needed to manage adverse events associated with bisphosphonate use for osteoporosis. Drugs Ther Perspect 2012; 28(2): 20-22.
5. Sweetman SC. ed. Martindale The Complete Drug Reference. 37th ed. London, The Pharmaceutical Press, 2011.
6. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. Ther Clin Risk Manag. 2010; 6: 325-43.
7. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? Q J Med. 2011; 104: 281-300.
8. Favus M. Bisphosphonates for osteoporosis. N Engl J Med. 2010; 163: 2027-35.
9. Watts N, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 1555-65.
10. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. N Engl J Med. 2009; 360(1):89-90.
11. Diphosphonates: fibrillations auriculaires. Rev Prescrire. 2008; 28(291): 23.
12. Cardwell C, Abnet C, Cantwell M, Murray L. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. JAMA. 2010; 304(6): 657-63.
13. Diphosphonates: risque de cancer de l´oesophage? Folia Pharmacother. 2011; 38: 18.
14. Kennel K, Frake M. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. Mayo Clin Proc 2009; 84 (7): 632-38.
15. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61(9):1115-7.
16. Recker RR. *et al.* Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Am J Med. 2009; 122(2Suppl): S22-32.
17. Diphosphonates: douleurs osseuses, musculaires et articulaires. Rev Prescrire. 2008; 28(299): 670-1.
18. Guimarães M. Bifosfonatos. Risco de fracturas de fémur atípicas. Boletim de Farmacovigilância 2011; 15(3): 1.
19. Diphosphonates et fibrillation auriculaire; les résultats de quelques essais incident á la prudence. Rev Prescrire 2010; 30(326): 908-10.
20. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. PLoS One. 2009; 4(3): e4720.
21. Camm AJ. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis Clin Ther. 2010; 32(3): 426-36.
22. Guimarães M. Risco de fibrilhação auricular associado à utilização de ácido pamidrónico. Boletim de Farmacovigilância 2008; 12(4):1.
23. 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; 362(19):1761-71.
24. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med. 2011; 364(18): 1728-37.
25. Bifosfonatos e risco de ocorrência de fracturas femorais atípicas. Circular Informativa N.º 268/CD. 2011/12/22. Infarmed.

BOLETIM DO CIM - Publicação bimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos **Director:** Carlos Maurício Barbosa **Conselho Editorial**: Aurora Simón (editora); Clementina Varelas; Francisco Batel Marques; J. A. Aranda da Silva; Lígia Póvoa; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Paula Iglésias; Rogério Gaspar; Rui Pinto; Sérgio Simões; Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respectivos autores.