

Fratura espontânea bilateral do fémur e ingestão crónica de bifosfonatos

João Pedro Oliveira, António Cruz-Ferreira, Jorge Faisca

Serviço de Ortopedia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE. Coimbra. Portugal.

João Pedro Oliveira

Interno do Complementar de Ortopedia

António Cruz-Ferreira

Interno do Complementar de Medicina Geral e Familiar

Jorge Faisca

Assistente Hospitalar Graduado

Serviço de Ortopedia

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Submetido em: 12 agosto 2013

Revisto em: 26 novembro 2013

Aceite em: 26 novembro 2013

Publicação eletrónica em: 15 janeiro 2014

Tipo de Estudo: Terapêutico

Nível de Evidência: IV

Declaração de conflito de interesses:

Nada a declarar.

Correspondência:

João Pedro Oliveira

Serviço de Ortopedia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Portugal

dr.jpoliveira@gmail.com

RESUMO

Os bifosfonatos são considerados a terapia de primeira linha no tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopáusicas, conduzindo a um aumento da densidade mineral óssea e à diminuição do risco de fratura. A sua eficácia tem sido amplamente confirmada por vários estudos, no entanto, têm surgido na literatura relatos que apontam para uma possível associação entre o uso de bifosfonatos e o risco aumentado de fraturas não-osteoporóticas.

Relatamos o caso de uma mulher de 66 anos, com antecedentes de osteoporose comprovada após estudo osteodensitométrico, sem fatores major de risco, medicada com bifosfonatos suplementados com cálcio oral ininterruptamente há 13 anos que sofreu uma fratura bilateral do fémur após traumatismo de baixa energia. Ambas as fraturas, espaçadas temporalmente por um ano, foram tratadas cirurgicamente e no estudo complementar efetuado não se detetou nenhuma alteração no metabolismo do cálcio nem critérios sugestivos de metastização óssea ou osteoporose.

O caso apresentado cumpre os critérios aceites de fratura atípica do fémur fazendo assim exaltar a possibilidade de se tratar de um efeito adverso após a toma crónica de bifosfonatos.

Se por um lado a evidência científica ainda não estabeleceu esta associação de forma inequívoca, por outro a eficácia destes fármacos na prevenção de fraturas osteoporóticas é amplamente suportada por estudos clínicos randomizados.

Com este caso procurámos contribuir para a crescente discussão sobre uma possível relação entre a terapêutica crónica com bifosfonatos e o seu impacto na remodelação óssea.

Palavras chave:

Fratura patológica, bifosfonatos, trauma de baixa energia, osteoporose

ABSTRACT

Bisphosphonates are considered a first-line therapy on the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis, increasing bone mineral density and reducing the risk of fracture. Its effectiveness has been widely confirmed by several studies however there have been reports in the literature suggesting a possible association between the use of bisphosphonates and an increased risk of non-osteoporotic fractures.

We report a case of a 66-years old woman with history of osteoporosis, confirmed by bone mineral density, without major risk factors, treated continuously for the last 13-years with bisphosphonates supplemented by oral calcium, who suffered a bilateral femur fracture after low-energy trauma. Both fractures, separated temporally for 1-year, were surgically treated and on the complementary study made we weren't able to detect any alteration on calcium metabolism, osteoporosis or neoplastic disease.

This case fulfils the criteria for atypical femur fracture exalting the possibility of the side effects after chronic use of bisphosphonates.

If in one hand scientific evidence has not yet been unequivocally established, on the other hand the efficacy of these drugs on the prevention of osteoporotic fractures is widely supported by randomised clinical studies.

With this case we expect to contribute for the growing discussion about a possible link between the chronic therapy with bisphosphonates and their impact on bone turnover.

Key words:

Pathological fracture, bisphosphonates, low energy trauma, osteoporosis

INTRODUÇÃO

A eficácia dos bifosfonatos no tratamento e prevenção da osteoporose tem sido amplamente confirmada por vários estudos clínicos randomizados^[1,2]. Os bifosfonatos utilizados atualmente são composto nitrogenados que se ligam ao osso e atuam sobre os osteoclastos, inibindo a sua atividade e induzindo apoptose, aumentando assim a densidade mineral óssea (DMO)^[3]. Como consequência, existe uma inibição da remodelação óssea, tornando o osso adinâmico, o que possibilita a acumulação de lesões microscópicas que podem culminar em fraturas de fadiga^[4].

Têm surgido na literatura múltiplos relatos que apontam para uma possível associação entre o uso de bifosfonatos e o risco aumentado de fraturas não-osteoporóticas do fémur, com um número crescente de

casos de fraturas com padrões atípicos, que ocorrem na diáfise ou região subtrocantérica do fémur, em doentes medicados com bisfosfonatos há seis ou mais anos^[5,6,7].

Thompson RN *et al*^[8] refere num estudo multicêntrico a incidência de 7% de fraturas atípicas do fémur, sendo que 81% desses indivíduos estavam a tomar bifosfonatos por um período médio de 4,6 anos.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 65 anos de idade, admitida no Serviço de Urgência (SU) por quadro de dor e impotência funcional do membro inferior direito após queda em ortostatismo. Como antecedentes pessoais de referir hipertensão arterial e osteoporose

(diagnosticada há 12 anos; T-score da coluna lombar de -2,7).

Sem outros fatores de risco major para osteoporose (tais como: fratura vertebral ou de fadiga prévia; fratura da anca em um dos progenitores; terapêutica corticoide sistêmica com mais de 3 anos de duração; menopausa precoce; hipogonadismo; hiperparatiroidismo primário ou propensão aumentada para quedas), foi medicada com 70mg de ácido alendrónico por semana associado a 600mg de carbonato de cálcio por dia, durante 12 anos.

O estudo radiológico revelou uma fratura mediodiafisária do fêmur, oblíqua curta, que foi tratada cirúrgica após redução fechada com encavilhamento centromedular rimado estático (Figura 1). A consolidação da fratura deu-se aos 6 meses e aos 10 meses da alta hospitalar realizou nova densitometria óssea que revelou um T-score de -2,4 da coluna lombar, que traduz osteopenia, e um T-score de -1,0 do colo do fêmur esquerdo, que indica normalidade (Figura 2).

Tendo mantido a medicação com bifosfonatos, sob a forma de 70mg de ácido alendrónico e 5600UI de Vitamina D3 por semana complementada com 600mg carbonato de cálcio por dia, aos 17 meses de pós-operatório dá nova entrada no SU por quadro sintomático semelhante ao primeiro, mas agora à esquerda. O estudo radiológico da coxa confirmou o diagnóstico de fratura mediodiafisária do fêmur esquerdo, oblíqua curta, tendo a doente sido novamente submetida a redução fechada e encavilhamento centromedular rimado estático do fêmur (Figura 3).

Analiticamente, a doente à data da segunda fratura apresentava um cálcio corrigido de 8,4mg/dl (8,8-10,6), fosfato inorgânico 2,3mg/dl (2,5-4,5), fosfatase alcalina de 82U/L (30-120) e um valor de paratormona 76pg/ml (9-72). O cintigrama do esqueleto não apresentava critérios sugestivos de metastização óssea (Figura 4).

DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos são considerados a terapia de primeira linha no tratamento e prevenção da osteoporose pós-menopáusia, aumentando a DMO e diminuindo o risco de fraturas, principalmente da coluna vertebral e fêmur^[1,9]. Estes fármacos reduzem a reabsorção óssea, inibindo a ação dos osteoclastos e promovendo a apoptose^[10]. O alendronato foi o primeiro medicamento desta

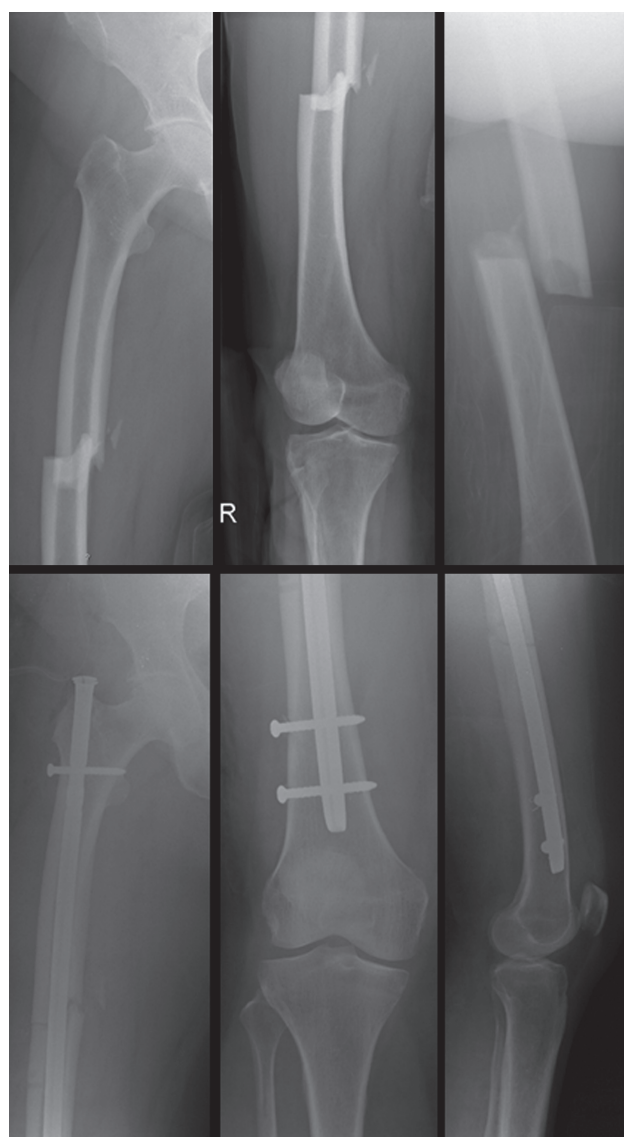


Figura 1. Estudo radiológico pré e pós-operatório (Fêmur direito).

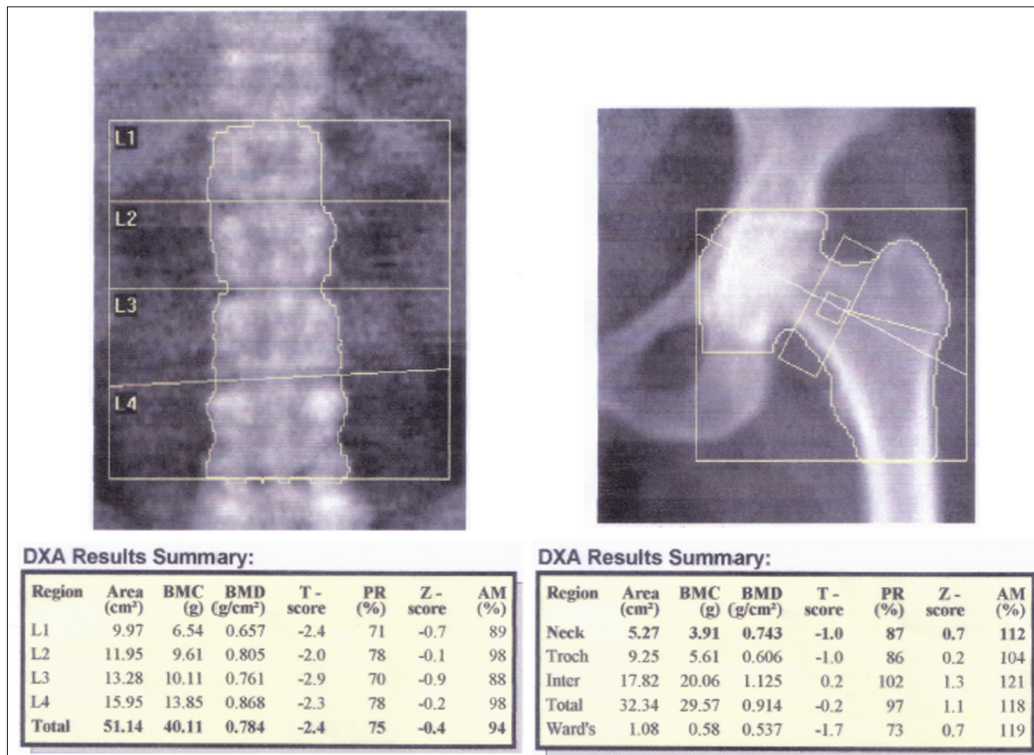


Figura 2. Densitometria óssea da coluna lombar e do colo do fémur.



Figura 3. Estudo radiológico pré e pós-operatório (Fémur esquerdo).

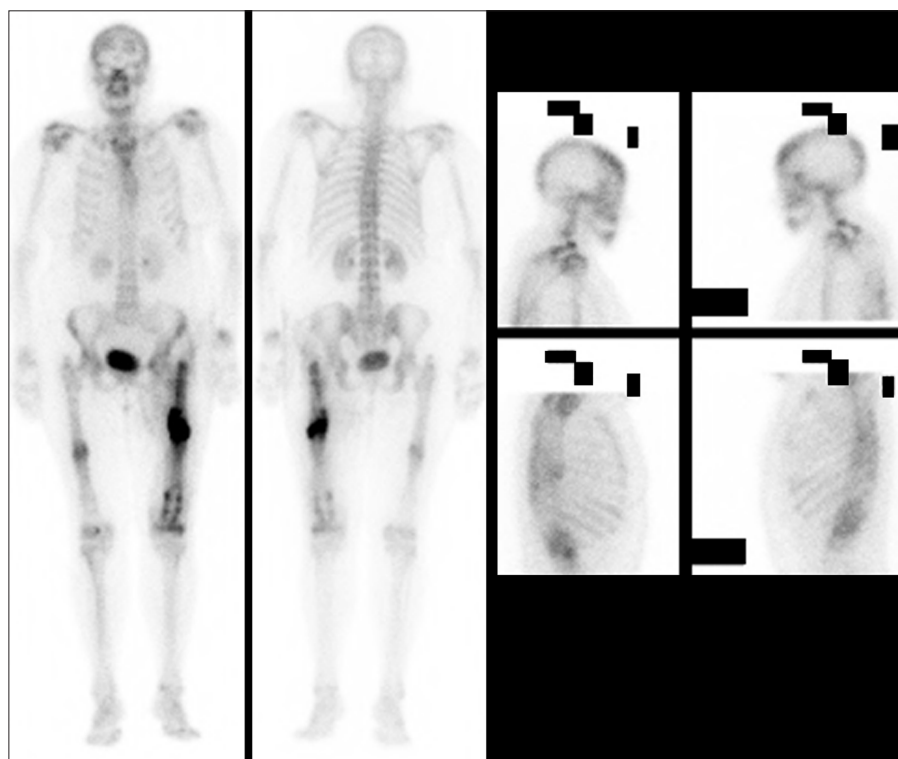


Figura 4. Cintigrama ósseo do esqueleto.

família a ser aprovado pela *Food and Drug Administration*, em 1995, e desde então um grande número de mulheres na pós-menopausa e um menor número de homens com osteoporose idiopática (por esteroides ou hipogonadal) têm vindo a ser tratados com este fármaco.

A eficácia e segurança a curto prazo têm sido amplamente estudadas e documentadas^[1,2,3,10]. No entanto, há o receio da prevalência dos seus efeitos adversos em terapêuticas crónicas. Embora sejam amplamente excretados pelos rins, uma pequena quantidade de bifosfonatos permanece no corpo podendo-se ligar ao tecido osteoide durante décadas. Os bifosfonatos têm um tempo de semivida longo (cerca de 12 anos) e acredita-se que durante o período em que permanecem no organismo, a inibição osteoclástica é sequencialmente seguida por uma diminuição na formação de osso^[11]. Desta forma, os bifosfonatos limitam o processo de

remodelação óssea podendo condicionar uma alteração na distribuição de cargas que passam através do osso. Assim, apesar da DMO poder estar preservada, a menor qualidade do osso e o insuficiente envelhecimento do colagénio pode aumentar a suscetibilidade de fraturas^[12].

Biópsias ósseas do foco de fratura e da crista ilíaca em doentes tratados com bifosfonatos por vários anos confirmam a baixa remodelação óssea e tem sido sugerido que a combinação do aumento da mineralização óssea com a redução acentuada da remodelação podem promover a acumulação de microfraturas, resultando em alterações no comportamento mecânico do osso^[12,13].

A literatura confirma a existência de um padrão de fratura que tem características radiológicas específicas e que poderia, potencialmente, estar relacionada com a utilização de bifosfonatos. Neste sentido a *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR)^[14] criou um grupo

Quadro I. Fratura atípica do fémur^a (adaptação^[14]).

Critérios <i>major</i> ^b	Critérios <i>minor</i> ^b
<ol style="list-style-type: none"> 1) Em qualquer localização na região subtrocantérica/diafisária do fémur 2) Sem história de trauma ou trauma minor (queda da altura do corpo ou menos) 3) Fratura de traço transversal ou oblíquo curto 4) Não cominutiva 5) Fraturas completas que envolvem as duas corticais e apresentam um spike interno, as incompletas envolvem apenas o córtex externo 6) Comorbilidade (ex. deficiência de vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatémia) 7) Utilização de fármacos (bisfosfonatos, glicocorticóides, inibidores da bomba de protões) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Reação periosteal que envolve a cortical externa 2) Aumento generalizado na espessura da cortical diafisária 3) Sintomas prodrómicos: dor na região inguinal ou coxa 4) Sintomas e fraturas bilaterais 5) Atraso de consolidação
<p>^a) Estão excluídas as fraturas do colo do fémur, da região intertrocantérica com extensão à região subtrocantérica, fraturas patológicas associadas a lesão neoplásica primária ou metastática e fraturas periprotésicas</p> <p>^b) Todos os critérios major têm que estar presentes. Não é necessário verificar-se qualquer dos critérios minor</p>	

de trabalho em que um dos aspetos primordiais seria a definição de fratura atípica (Tabela 1).

A relação risco-benefício dos bifosfonatos tem sido documentada em múltiplos estudos randomizados. Tendo em conta a incidência destas fraturas (31 por 10.000 doentes-ano, em mulheres que recebem o alendronato)^[15] o risco potencial absoluto relacionado com a utilização de bifosfonatos parecer ser relativamente baixo pelo que, mesmo comprovando-se uma relação causal entre a toma de bifosfonatos por longos períodos e a incidência deste tipo de fraturas atípicas, seria extremamente difícil questionar o seu uso clínico.

Segundo os critérios da ASBMR, estamos perante uma fratura bilateral do fémur, de padrão atípico, numa doente que tomava bifosfonatos consecutivamente há mais de 13 anos, sem antecedentes patológicos relevantes e em que o estudo complementar não apresentava critérios sugestivos de alteração no metabolismo do cálcio, osteoporose ou metastização óssea. Tal facto fez-nos inferir que as fraturas sofridas pela paciente poderão estar relacionada com uma significativa diminuição da remodelação óssea secundária à

toma crónica de alendronato.

Com este caso procurámos contribuir para a crescente discussão sobre a possível relação entre a terapia a longo prazo com bifosfonatos e o seu impacto na remodelação óssea, que poderá resultar em fraturas ditas "patológicas" ou atípicas.

Em doentes a realizar este tipo de tratamento, uma dor na região inguinal ou na coxa deverão levantar a suspeita da eminência ou presença de uma fratura, devendo ser realizado um estudo radiológico complementar.

O autor é da opinião que sempre que se pondere a terapêutica com bifosfonatos por períodos superiores a cinco anos e sempre que surja alguma suspeita clínica, a suspensão ou substituição da terapêutica deve ser tomada em consideração.

Estudos adicionais serão necessárias para melhor caracterizar o impacto da terapêutica a longo prazo com estes fármacos na estrutura óssea, sendo imperativo que se estabeleçam *guidelines* internacionalmente aceites sobre as suas indicações e tempo terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. 348, s.l. : Lancet, 1996, pp. 1535–1541
2. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, III, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. 282, s.l. : JAMA, 1999, pp. 1344–1352
3. Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment. Aspenberg P, Schilcher J, Fahlgren A. 4, s.l. : Acta Orthop, 2010, Vol. 84, pp. 460–462
4. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. N Engl J Med, 2011, 364, pp 1728-1737
5. Alendronate-related femoral diaphysis fracture—what should be done to predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side. Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. 21, s.l. : Osteoporos Int, 2010, pp. 701–703
6. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. 39, s.l. : Injury, 2008, pp. 224–231
7. Alendronate-associated femoral insufficiency fractures and femoral stress reaction. Wang K, Moaveni A, Dowrick A, Lie S. 19, s.l. : J Orthop Surg, 2011, Vol. 1, pp. 89–92
8. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, Elliot JR, Moran CG. JBJS Br, 2012 Mar; 94(3), pp.385-390
9. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. 280, s.l. : JAMA, 1998, pp. 2077–2082
10. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. 22, s.l. : J Orthop Trauma, 2008, pp. 346–350.
11. Insights into material and structural basis of fragility from disease associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease? Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. 28, s.l. : Endocr Rev, 2007, pp. 151–164
12. Do bisphosphonates cause femoral insufficiency fractures? Seraphim A, Al-Hadithy N, Mordecai SC, Al-Nammari S. 13, s.l. : J Orthop Traumatol, 2012, Vol. 4, pp. 171–177
13. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. 72, s.l. : Clin Endocrinol, 2010, pp. 161–168
14. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. J Bone Miner Res, 2010, 25, pp. 2267-2294
15. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. 24, s.l. : J Bone Miner Res, 2009, pp. 1095–1102