

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Comunicado CVS–57/13 – Núcleo de Farmacovigilância/DITEP, de 1-10-2013.

Assunto: Divulgação do Alerta Terapêutico em Farmacovigilância 02/2013 – Uso de bisfosfonatos associado ao risco de osteonecrose de mandíbula

A Diretora Técnica do Centro de Vigilância Sanitária, da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde, considerando a necessidade de comunicar informações referentes aos cuidados necessários na prescrição, dispensação e uso dos medicamentos da classe dos bifosfonatos, divulga o Alerta Terapêutico em Farmacovigilância 02/2013.

Alerta Terapêutico em Farmacovigilância - 02/2013

Uso de Bisfosfonatos Associado ao Risco de Osteonecrose de Mandíbula

Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Setembro de 2013
farmacovigilancia@cvs.saude.sp.gov.br / www.saude.sp.gov.br

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamento utilizada na profilaxia e tratamento da hipercalcemia, doenças ósseas, como a osteoporose, doença de Paget e em algumas neoplasias, particularmente câncer ósseo metastático e mieloma múltiplo.

Atuam diminuindo a ação dos osteoclastos, células envolvidas na reabsorção do osso, diminuindo assim o remodelamento ósseo e aumentando a mineralização e a matriz óssea.

No Brasil, os bisfosfonatos aprovados para uso pela Anvisa incluem alendronato, ácido clodrônico, ibandronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico. Dentre eles, o alendronato, risedronato e pamidronato foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).¹

O pamidronato e o zoledronato, em apresentação injetável, são indicados para tumores ósseos e doença de Paget. O zoledronato, ibandronato, alendronato e risedronato são indicados para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres, sendo apenas o alendronato e risendronato indicados para a osteoporose em homens. Somente o risedronato é aprovado para prevenção da osteoporose pós-menopausa em mulheres.¹

Em 2008 o FDA divulgou um alerta destacando a possibilidade de dor severa e até incapacitante nos ossos, articulações e músculos em pacientes utilizando bisfosfonatos. 3 O uso prolongado do alendronato de sódio foi associado ao aumento de fraturas atípicas do fêmur, acarretando na adição de um aviso à bula do medicamento. Fraturas atípicas são fraturas incomuns, correspondentes a menos de 1% das fraturas femorais ou do quadril. Ocorrem na ausência de trauma ou com traumas mínimos, podendo ser bilaterais e levar um longo tempo para cura.

Em 2011, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), estendeu a recomendação para toda a classe de bisfosfonatos, quando utilizados para o tratamento da osteoporose.4

No Brasil, evidências relacionam a utilização dos bisfosfonatos por períodos superiores há três anos, como possível fator de risco para fraturas femorais atípicas.5

Outra reação adversa que tem alertado as agências reguladoras mundialmente é a osteonecrose de mandíbula. Em 2009, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) listou esta reação como uma das prioridades para a pesquisa relacionada à segurança de medicamentos, para o ano de 2010.6 Uma revisão sobre o risco de osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bisfosfonatos foi realizada na Europa, resultando, em novembro de 2009, na publicação de um boletim pela Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), agência regulatória

do Reino Unido, alertando os profissionais sobre esta associação e orientando sobre ações a serem tomadas.7 A Anvisa, em 2013, também alertou para este evento adverso, em boletim que discute a eficácia e segurança do tratamento da osteoporose com esta classe de medicamentos.5

Neste cenário, o Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (CVS/SES/SP) analisou 382 notificações de suspeitas de RAM, recebidas no período de maio de 2005 a agosto de 2013, por meio do sistema eletrônico de notificação – PERIweb, as quais totalizaram 998 reações adversas graves ou clinicamente significativas, envolvendo os medicamentos da classe dos bisfosfonatos.

A análise de causalidade identificou que, das reações adversas graves apresentadas, 252 (25%) foram relacionadas ao sistema muscular ou esquelético. Entre essas, a necrose óssea mostrou-se como a reação mais preocupante, em especial, a osteonecrose de mandíbula, por sua gravidade, dificuldade de diagnóstico e associação deste quadro clínico com o uso dos bisfosfonatos.

A osteonecrose de mandíbula representou 14% do total das reações graves recebidas, correspondendo a 56% das reações do sistema muscular ou esquelético. Outras reações incluíram fraturas, artralgia, mialgia e dor óssea.

A fim de evitar exposição desnecessária dos pacientes/usuários aos riscos acima descritos, o CVS/SES-SP Alerta:

Aos Prescritores:

- a) O emprego de fármacos para a doença osteoporose deve ser reservado a pacientes com a doença confirmada e alto risco para fratura. Nos demais casos, deve-se prevenir a doença por meio da prática de exercícios físicos, adoção de medidas para a prevenção da queda, dieta e sua complementação com cálcio e vitamina D;5
- b) O uso dos bisfosfonatos está contraindicado nos seguintes casos: hipersensibilidade ao medicamento, acalasia e estenose esofágica, impossibilidade de o paciente se manter em pé ou sentado por 30 minutos (para uso oral), função renal comprometida com depuração da creatinina endógena abaixo de 35 ml/min e hipocalcemia (deve ser corrigida antes do início do tratamento);5
- c) Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com histórico de hipoparatiroidismo, risco de hipocalcemia ou grandes problemas gastrintestinais com bisfosfonatos;5
- d) O medicamento deve ser tomado em jejum de 2 horas e ao menos 30 minutos antes da próxima refeição. Não deve ser tomado com outros medicamentos, inclusive carbonato de cálcio;
- e) Fatores de risco que devem ser considerados na prescrição são: potência do medicamento (o ácido zoledrônico é o mais potente), via de administração (maior risco para via endovenosa), acúmulo de dose, tratamentos concomitantes (em especial glicocorticóides), tabagismo e comorbidades;7
- f) Um histórico de doenças odontológicas, procedimentos invasivos ou traumas nos dentes está associado a um aumento do risco de osteonecrose de mandíbula;7
- g) Deve-se ponderar, para cada paciente, se o uso de bisfosfonatos por mais de três anos é necessário e justificável.5

Aos Cirurgiões-Dentistas: Considere a possibilidade de osteonecrose de mandíbula como um evento adverso associado ao uso de bisfosfonatos (alendronato, ácido clodrônico, ibandronato,

risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico). Na presença de dor ou suspeita de necrose na região mandibular, investigue o uso destes medicamentos e entre em contato com o prescritor.

Aos Pacientes em Uso de Bisfosfonatos: Realize uma avaliação odontológica antes do início do uso do bisfosfonato.

Durante o tratamento, mantenha uma boa higiene bucal, acompanhamento odontológico e avise seu médico ou dentista em caso de qualquer dor, inchaço ou outro sintoma bucal.7

Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília, 2012.
 2. Bulário Anvisa. Disponível em: \< www.anvisa.gov.br/fila_bula/>. Acesso em: 07 ago 2013.
 3. FDA. Information for Healthcare Professionals: Bisphosphonates. USA, 2008.
 4. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of bisphosphonates and atypical stress fracture. 2011.
 5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Eficácia e Segurança do uso dos bisfosfonatos por longo prazo para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na menopausa.
Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano VII, 21, 2013.
 6. European Medicines Agency. EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research. Long-term adverse skeletal effects of bisphosphonates. London, 2009.
 7. Drug Safety Update - Latest advice for medicines users. MHRA, v.3, n. 4, 2009.
- O Núcleo de Farmacovigilância do CVS/SES/SP solicita a todos os profissionais de saúde que notifiquem suspeitas de reações adversas associadas ao uso de bisfosfonatos (alendronato, ácido clodrônico, ibandronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico) bem como todas as suspeitas de reações adversas a qualquer medicamento, por meio do Formulário de “Notificação de Suspeita de Reações Adversas e Desvio de Qualidade de Medicamentos” disponível no site www.cvs.saude.sp.gov.br