



**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**CAIO FIGUEIRÊDO DE SOUSA**

**FRATURAS ATÍPICAS DE FÊMUR EM PACIENTES QUE FAZEM  
TRATAMENTO PARA OSTEOPOROSE COM BIFOSFONATOS POR TEMPO  
PROLONGADO: estudo de revisão sistemática**

**Salvador**

**2021**

**Caio Figueirêdo de Sousa**

**FRATURAS ATÍPICAS DE FÊMUR EM PACIENTES QUE FAZEM  
TRATAMENTO PARA OSTEOPOROSE COM BIFOSFONATOS POR TEMPO  
PROLONGADO: estudo de revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Robert Sant'ana.

**Salvador**

**2021**

Dedico esse trabalho aos meus pais, a quem agradeço os valores que deram para me tornar a pessoa que sou hoje.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** a osteoporose se instala quando há um desequilíbrio entre os processos de reabsorção e formação óssea, e tem como desfecho clínico de maior gravidade as fraturas ósseas. O tratamento objetiva recuperar a matriz óssea a fim de evitar as fraturas incapacitantes, o principal fármaco utilizado são os bifosfonatos, que agem inibindo a atividade reabsorptiva dos osteoclastos mantendo a densidade óssea. Os bifosfonatos são capazes de reduzir os riscos de fraturas vertebrais, femorais e não vertebrais, entretanto, a ocorrência de efeitos adversos na prática clínica, como a fratura atípica de fêmur, começou-se a questionar sobre a segurança desses medicamentos. **OBJETIVO:** avaliar se o tratamento para osteoporose com bifosfonatos por tempo prolongado está associado a fraturas atípicas de fêmur. **MÉTODOS:** revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de bifosfonatos por tempo maior ou igual que 3 anos, cuja extração dos dados foi executada nas plataformas eletrônicas PubMed, Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) e EMBASE e a avaliação da qualidade dos estudos foi avaliada através da ferramenta Risk of Bias 2. **RESULTADOS:** foram incluídos cinco estudos, sendo quatro ensaios clínicos randomizados e uma análise post hoc de três ensaios clínicos randomizados, totalizando 23.040 pacientes. Todos os estudos realizaram suplementação de cálcio e vitamina D. Quanto a fraturas atípicas, foram identificados 18 casos, destas, 12 ocorreram no grupo em uso atual de bifosfonatos por 3 anos, a incidência dessas variou de 0 a 0,45% entre os estudos. O menor risco relativo observado foi de 0,996 (IC 95% 0,062 – 15,91) e o maior foi de 1,999 (IC 95% 0,367 - 10,9). **CONCLUSÃO:** a presente revisão não encontrou evidências sólidas de que se deva contraindicar o uso dos bifosfonatos, devido ao baixo risco de fratura atípica e a comprovação científica quanto aos fatores protetores às outras fraturas. Deve-se atentar que, devido a baixa frequência de eventos, uma metanálise deve ser conduzida para maiores esclarecimentos quanto a associação no aumento da incidência das fraturas atípicas de fêmur.

**Palavras-chave:** Osteoporose. Bifosfonato. Fraturas atípicas de fêmur. Revisão sistemática

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** osteoporosis occurs when there is an imbalance between the processes of bone resorption and formation, and its most severe clinical outcome is bone fractures. The principle of treatment is to restore the bone matrix to avoid incapacitating fractures, and the main drugs used are biphosphonates, which act by inhibiting the resorptive activity of osteoclasts and maintain bone density. Biphosphonates can reduce the risk of vertebral, femoral, and non-vertebral fractures; however, the occurrence of adverse effects in clinical practice, such as atypical femoral fractures, has raised questions about the safety of these drugs. **OBJECTIVES:** evaluate if long-term treatment for osteoporosis with bisphosphonates is associated with atypical femur fractures. **METHODS:** a systematic review of randomized clinical trials that evaluated the use of bisphosphonates for 3 years or longer, data extraction was performed on the electronic platforms PubMed, Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) and EMBASE, and the quality of the studies was assessed using the Risk of Bias 2 tool. **RESULTS:** five studies were included, four randomized clinical trials and one post hoc analysis of three randomized clinical trials, totaling 23,040 patients. All studies performed calcium and vitamin D supplementation. As for atypical fractures, 18 cases were identified, of these, 12 occurred in the group currently using bisphosphonates for at least 3 years, the incidence of these varied from 0 to 0.45% between studies, the lowest relative risk was 0,996 (95% CI 0.062 - 15.91) and the highest was 1,999 (95% CI 0.367 - 10.9). **CONCLUSION:** the present review does not contraindicate the use of bisphosphonates, due to the low risk of fracture and the scientific evidence regarding the protective factors to other fractures, although it recognizes the association in the increased incidence of atypical femoral fractures.

**Keywords:** Osteoporosis. Bisphosphonate. Atypical femoral fractures. Systematic review.

## SUMÁRIO

|          |                                                    |           |
|----------|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                            | <b>7</b>  |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                             | <b>9</b>  |
| 2.1      | Geral .....                                        | 9         |
| 2.2      | Específicos .....                                  | 9         |
| <b>3</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                 | <b>10</b> |
| <b>4</b> | <b>MÉTODOS .....</b>                               | <b>13</b> |
| 4.1      | Desenho do estudo .....                            | 13        |
| 4.2      | População .....                                    | 13        |
| 4.3      | Critérios de elegibilidade.....                    | 13        |
| 4.4      | Bases e estratégias de busca .....                 | 13        |
| 4.5      | Metódos de extração de dados.....                  | 14        |
| 4.6      | Dados extraídos .....                              | 14        |
| 4.7      | Métodos para avaliar qualidade do estudo .....     | 14        |
| 4.8      | Apresentação dos dados .....                       | 15        |
| 4.9      | Aspectos éticos.....                               | 15        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS.....</b>                             | <b>16</b> |
| 5.1      | Resultados da busca .....                          | 16        |
| 5.2      | Características do estudo e de suas amostras ..... | 18        |
| 5.3      | Avaliação do risco de viés nos estudos .....       | 23        |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>                             | <b>25</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>                             | <b>29</b> |
| <b>8</b> | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                           | <b>30</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença metabólica do osso, definida pela redução da densidade da matriz óssea com consequente deterioração da microarquitetura, o quadro se instala quando há um desequilíbrio entre os processos de reabsorção e formação óssea, entretanto, ainda não se tem um consenso na literatura sobre os fatores desenvolvedores desse processo<sup>1</sup>. O diagnóstico da osteoporose depende de uma história clínica e exame físico bem detalhados, consequência de uma evolução silenciosa que mascara manifestações clínicas. Dessa forma, torna-se peremptório a elucidação dos fatores de risco e solicitação de exames complementares específicos para diagnóstico precoce, os fatores de riscos de destaques são: mulheres, raça caucasiana ou asiática, idade avançada, sedentarismo, densidade mineral óssea baixa, consumo de cafeína, alcoolismo, tabagismo e história familiar de fratura ou osteoporose<sup>2</sup>. Já os exames complementares imprescindíveis para o diagnóstico são: os exames laboratoriais, hemograma completo, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, testes de função tireoidiana, vitamina D (25OH), calciúria de 24 horas, creatinina, e os exames de imagem densidade mineral óssea e RX lateral de coluna torácica e lombar<sup>3,4</sup>.

A osteoporose tem como desfecho clínico de maior gravidade as fraturas ósseas, essas ocorrem com mais frequências nas vértebras, no rádio distal, no fêmur proximal e no úmero proximal, são relevantes por serem de difícil recuperação, incapacitantes, promotoras de déficit de qualidade de vida e possuem alta mortalidade<sup>4</sup>. Os mecanismos que envolvem as fraturas osteoporóticas são considerados de baixas energia, ou seja, uma fratura para ser considerada osteoporótica é derivada de um trauma de cinética de baixa energia, como fraturar-se após queda da própria altura ou fraturas decorrentes de um trauma que uma pessoa saudável não teria. Dessa forma, as fraturas osteoporóticas aumentam a mortalidade dos pacientes, devido a maior facilidade em fraturar estruturas ósseas de maiores relevâncias, como as vertebrae e o quadril, além de piorar a qualidade de vida dos pacientes, devido as recorrências de lesões. As fraturas de quadril são as mais graves devido aos desfechos pouco favoráveis: cerca de 20% dos pacientes morrem no primeiro ano após a fratura e menos da metade dos pacientes conseguem reestabelecer as condições que viviam<sup>5</sup>.

O tratamento da osteoporose tem por princípio recuperar a matriz óssea a fim de evitar as fraturas incapacitantes, não se restringe a apenas tratamento farmacológico, sendo necessário uma mudança no estilo de vida, é comprovado que práticas de atividades físicas promovem o aumento da deposição óssea, elevando a densidade mineral óssea<sup>6</sup>. O principal fármaco utilizado no tratamento da osteoporose são os bifosfonatos, esses agem inibindo a atividade reabsorptivas dos osteoclastos mantendo a densidade óssea. Os bifosfonatos são capazes de reduzir os riscos de fraturas vertebrais, femorais e não vertebrais, entretanto, a ocorrência de efeitos adversos na prática clínica, como a fratura atípica de fêmur, começou-se a questionar sobre a segurança desses medicamentos<sup>7</sup>.

Dado esse cenário, pode hipotetizar que o tratamento prolongado para osteoporose com bisfosfonatos fragilizam a microarquitetura óssea, mesmo mantendo a densidade mineral, aumentando a probabilidade de fraturas atípicas de fêmur nos pacientes. Dessa forma, o presente trabalho se faz importante, pois busca elucidar a literatura atual de modo a responder sobre o tempo ideal do tratamento com bifosfonatos, o impacto na prática clínica, através de uma revisão sistemática.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar se o tratamento para osteoporose com bifosfonatos por tempo prolongado está associado a fraturas atípicas de fêmur.

### **2.2 Específicos**

Descrever a incidência de fraturas atípicas em pacientes com osteoporose.

Analisar a incidência de fratura atípica segundo o tipo de bifosfonato utilizado.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A densidade óssea é mediada por dois grupos celulares antagônicos: os osteoclastos e osteoblastos. Esses dois tipos de células promovem o ciclo de modulação da matriz óssea, balanceando ações catabólicas e anabólicas estimuladas por fatores locais e sistêmicos. O osteoclasto é o responsável por consumir a matriz óssea para reabsorção, em contrapartida, o osteoblasto é o responsável por reabastecer as cavidades deixadas<sup>8,9</sup>. Quando a sinergia desse processo é perdida e o consumo da matriz óssea é superior a formação, configura-se o quadro de osteoporose. O desfecho clínico mais relevante da osteoporose são as fraturas ósseas, especialmente as de maior mortalidade e incapacitantes, estima-se que 4,5 milhões de fraturas osteoporóticas ocorram anualmente somente nas Américas e Europa<sup>5</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde cerca de 1/3 das mulheres brancas são portadoras de osteoporose e os homens brancos possuem cerca de 25% de probabilidade de sofrer alguma fratura osteoporótica<sup>10</sup>. A osteoporose possui um alto custo relacionado ao tratamento clínico-cirúrgico, portanto, é relevante tanto para países desenvolvidos quanto para países subdesenvolvidos, nos Estados Unidos, estima-se que os gastos médicos giram entre 14 e 20 bilhões de dólares anualmente<sup>11</sup>.

O tratamento da osteoporose é direcionado para evitar as fraturas óssea, pois a mortalidade relacionada ao quadro clínico é secundária as fraturas, a terapia de escolha deve ser sempre associada a mudanças do estilo de vida. Os medicamentos utilizados na terapia agem estimulando a deposição óssea ou impedindo a reabsorção. Os bifosfonatos representam a primeira linha de tratamento para prevenção das fraturas, é um composto sintético do pirofosfato resistente à degradação biológica e capaz de manter fortes ligações com o tecido esquelético, a ação dos bisfosfonatos interfere na etapa da reabsorção óssea, impedindo a atuação dos osteoclastos por inibição da enzima farnesil pirofosfato sintase, relevante para função celular e manutenção do citoesqueleto dessa célula, por fim, o osteoclasto entra em um processo de apoptose<sup>7</sup>. Os bifosfonatos são eficazes na diminuição das probabilidades de fraturas, a eficácia varia entre os fármacos da categoria e os locais de fratura, McClung et al<sup>12</sup> comprovaram que o risedronato é eficiente na redução dos riscos de fratura de quadril em paciente com osteoporose diagnosticadas com baixa densidade mineral óssea no colo do fêmur, já outro estudo

comprovou que o ácido zolendrônico reduz o risco de fratura vertebral em 70%, femorais em 41% e fraturas não vertebrais em 25%<sup>13</sup>, portanto, comprova-se que a prática clínica deve-se prescrever bifosfonatos específicos a depender dos riscos de cada paciente.

Entretanto, a ocorrência de casos de fraturas atípicas de fêmur em pacientes em tratamento prolongado com bifosfonatos levaram a uma suspeita de que a medicação pudesse ter associação. Shilcher et al<sup>14</sup> estudaram 12,777 casos de mulheres acima de 55 anos com fraturas de fêmur e identificaram cerca de 59 pacientes com fraturas atípicas, sendo que 78% desses casos, as pacientes fazem uso de bifosfonatos com tempo de uso médio superior a dois anos. Portanto, hipotetiza-se uma relação causalidade do uso de bisfosfonatos por tempo prolongado e as fraturas atípicas de fêmur, porém, a literatura atual carece de revisões sistemáticas que avaliem se há associação do tratamento por longo período e as fraturas atípicas de fêmur, dessa forma, o presente trabalho se faz necessário, pois propõe a análise dessa relação e obter dados que possam servir de guias mais precisos sobre a duração da terapia.

O mecanismo originário das fraturas ainda é uma lacuna na literatura atual, suspeita-se que ação remodeladora do bifosfonatos seja de alta intensidade, suprimindo de forma excessiva a erosão óssea, mas ,em contrapartida, a formação óssea não seria tão eficiente quanto, diminuindo a qualidade do osso predispondo a uma fragilidade mecânica por acúmulo de microlesões<sup>7</sup>. Esse acúmulo é mais significativo em regiões de maior remodelação óssea que é a porção do osso mais resistente ao estresse mecânico, dessa forma, as lesões são descritas atípicas, pois essas porções do fêmur não são comumente fraturadas, subtrocantérica e diáfise femoral. Entretanto, a literatura atual ainda não consegue definir com precisão se a causa da fratura é osteoporótica ou se é decorrente do uso de bifosfonatos. Shane et al<sup>15</sup> elucidaram critérios para o diagnóstico de fraturas atípicas de fêmur que são divididos em dois grupos: menores e maiores. Os critérios menores são fratura simples, esporão medial nas fraturas completas e envolvimento somente da cortical lateral nas incompletas, fratura simples não fragmentada, configuração transversa ou oblíqua curta, fratura localizada em qualquer região distal ao trocânter menor e proximal à área supracondiliana e sem história marcada de trauma local ou trauma de baixa energia, já os critérios maiores são espessamento do perióstio junto à

cortical lateral, espessamento generalizado das corticais do fêmur, sintomas prodrômicos, associação com sintomas ou fratura bilateral, evidência de retardo de consolidação e presença de comorbidades ou uso de algum medicamento. Todos os critérios maiores devem estar presentes para confirmar a atipia da lesão<sup>16</sup>.

O tempo de uso dos bifosfonatos são incertos, não só pela ocorrência de eventos adversos sérios, mas pela não comprovação dos seus benefícios. Estudos que comparam pacientes em uso de alendronato por dez anos e pacientes que usaram por cinco anos o alendronato e por mais cinco anos um placebo, não mostraram diferença significativa entre a redução da probabilidade de fraturas<sup>7</sup>. A característica do medicamento que explica o efeito a longo prazo dos bifosfonatos é a sua intensa interação com a matriz óssea, o que dificulta a sua excreção, costuma-se encontrar a presença de bifosfonatos nos pacientes meses a anos após interrupção do tratamento. Portanto, o uso prolongado volta a ser questionado pela falta de clareza dos seus benefícios, já que seu acúmulo no corpo por curto período, demonstra-se ser eficiente por muito tempo, além disso, o superacúmulo aumenta os riscos de efeitos adversos de qualquer tipo de medicamento. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária recomenda que o uso dos bifosfonatos seja interrompido após três anos de uso, orientando analisar cada caso individualmente se será necessário prologar a terapia<sup>17</sup>. Entretanto, profissionais justificam a retomada do uso dos bifosfonatos depois de um período de férias, pois os benefícios do tratamento prolongado ainda não foram elucidados na literatura, além de que mulheres com moderada a alto risco de fraturas possam usufruir de benefícios do tratamento prolongado compensando o risco de ter uma fratura atípica de fêmur<sup>4</sup>.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática que objetiva correlacionar o tratamento para osteoporose com bifosfonatos por tempo prolongado e fraturas atípicas de fêmur

### **4.2 População**

A população do estudo corresponde aos pacientes em tratamento para osteoporose com bisfosfonatos por tempo superior ou igual a 3 anos.

### **4.3 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos estudos do tipo ensaios clínicos que avaliem o uso de bifosfonatos por tempo maior que 3 anos em pacientes em tratamento para osteoporose. Não foi aplicada nenhuma restrição de língua ou ano de publicação. Já os critérios para exclusão utilizados foram: impossibilidade de se extrair os dados referentes a incidência de fratura atípica ou ausência de conceituação deste fenômeno, e artigos repetidos, cujos dados já tenham sido utilizados previamente, em outras publicações.

### **4.4 Bases e estratégias de busca**

As bases bibliográficas eletrônicas que foram usadas para busca de artigos nessa revisão sistemática são: PubMed, EMBASE e Cochrane Library. Nenhuma restrição de língua ou ano de publicação foram utilizados. Essa busca utilizou qualquer tipo de estudo compatíveis com os critérios de inclusão. Estudos não publicados foram buscados na plataforma de registro de EC do FDA, a [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Os descritores utilizados na busca foram, para osteoporose, "osteoporosis", já para bifosfonatos foram utilizados "diphosphonates", "diphosphonate", "bisphosphonate" e "bisphosphonates", por fim os descritores para fraturas femorais foram "femoral fractures" e "femoral fracture". Os grupos de descritores foram operados em conjunto a partir dos operadores booleano OR e AND, resultando na estratégia: ("osteoporosis")

AND ("diphosphonates" OR "diphosphonate" OR "bisphosphonate" OR "bisphosphonates") AND ("femoral fractures" OR "femoral fracture").

#### **4.5 Métodos de extração de dados**

Dois revisores independentes conduziram uma revisão cega dos títulos e resumos de todas as revisões retornadas na busca (fase 1). Após, discordâncias foram resolvidas pelos dois revisores em consenso. Posteriormente, os dois revisores, independentemente, verificaram a elegibilidade dos textos completos, aplicando os critérios de exclusão (fase 2). Em seguida os dados foram extraídos (fase 3) e a avaliação de risco de viés realizada (fase 4), mantendo o método anterior de dois revisores independentes e consenso final.

#### **4.6 Dados extraídos**

As informações coletadas nos artigos foram: autores, ano de publicação, duração do estudo, locais de realização, desenho dos estudos, critérios de inclusão, tamanho amostral, gênero (masculino/feminino), média da idade, variação da idade, fármaco em uso, dose, tempo de tratamento, uso anterior de bifosfonato, suplementação adjuvante, número de casos de fraturas atípicas de fêmur, incidência de fraturas atípicas de fêmur e risco relativo de fraturas atípicas de fêmur.

#### **4.7 Método para avaliar qualidade dos estudos**

Para analisar os riscos de viés dos artigos selecionados, foi utilizada a ferramenta Risk of Bias 2<sup>18</sup> (RoB 2) da Crochrane. Essa ferramenta faz uma avaliação de risco de viés em cinco domínios: viés do processo de randomização, viés de desvios das intervenções previstas, viés devido à falta de dados de resultado, viés na mensuração do resultado e viés na seleção do resultado relatado.

O RoB 2 classifica o artigo em três categorias: “low risk of bias”, estudo com baixo risco de viés em todos os domínios, “some concerns”, estudo com pelo menos um domínio classificado com algumas preocupações e nenhum em domínio com grande risco de viés, e “high risk of bias”, estudo que tenha pelo menos um domínio com alto risco de viés.

#### **4.8 Apresentação dos dados**

Os dados obtidos foram apresentados por meio de tabelas.

#### **4.9 Aspectos éticos**

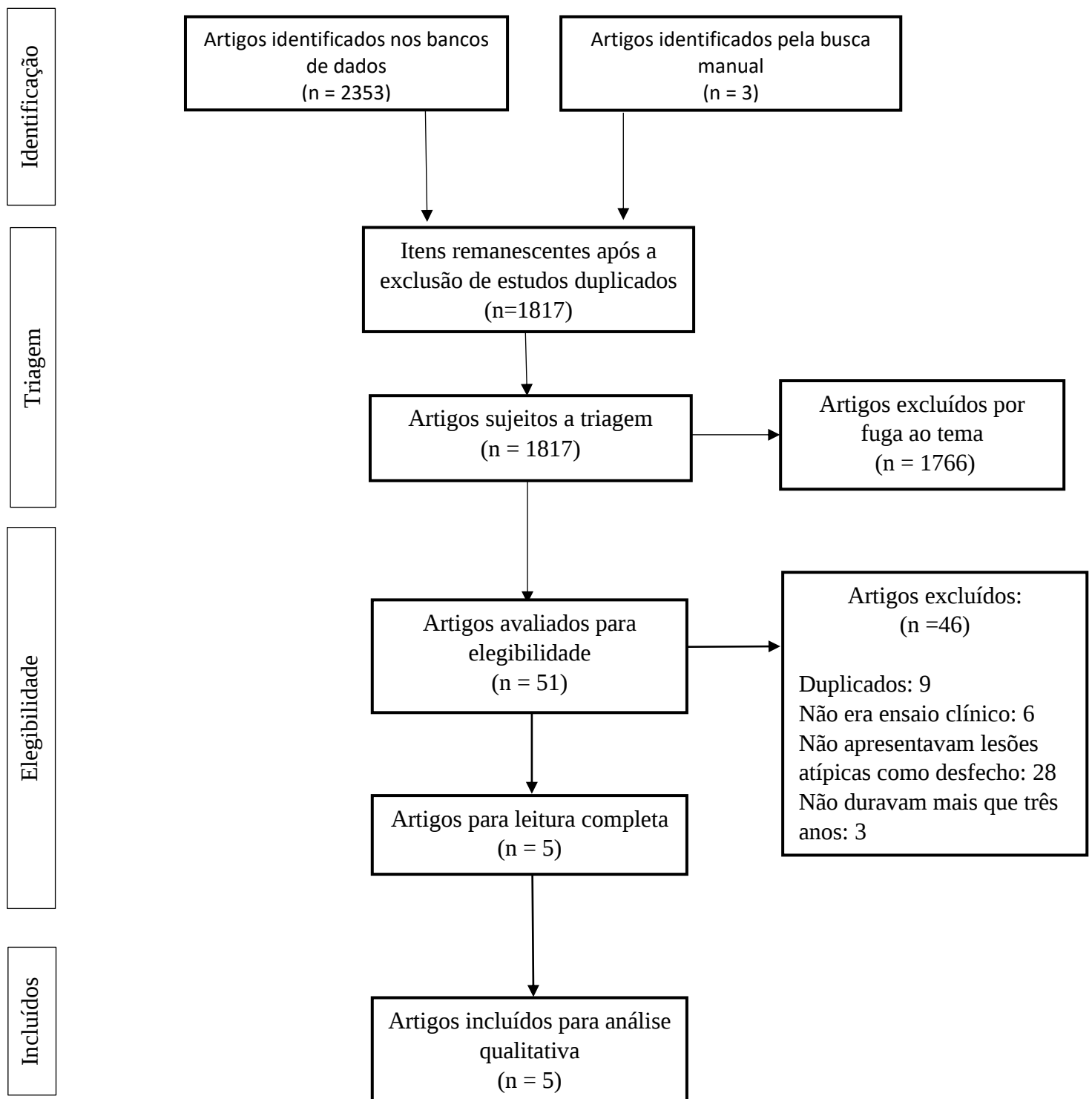
Não foi necessário submissão ao sistema CEP/CONEP, dado que trata-se de dados secundários de domínio público.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Resultados da busca

Foram encontrados o total de 2356 artigos, a partir das estratégias de busca utilizadas. Destes, 2353 foram localizados nas plataformas PubMed (n = 480), Embase (n = 1616) e Cochrane Central Register of Controlled Trials (n = 257) e 3 foram localizados pela busca manual. Após exclusão dos 539 artigos duplicados/repetidos, os 1817 remanescentes passaram pela etapa de triagem. Na triagem foram excluídos 1766 artigos que fugiram ao tema dessa revisão, restando, assim, 51 artigos que passaram para a etapa de avaliação de elegibilidade. Dos 51 artigos passaram pela etapa de elegibilidade, 43 foram excluídos da revisão, 9 por serem duplicados, 6 não eram ensaios clínicos, 28 não apresentavam como desfecho lesões atípicas de fêmur e 3 não tinham duração maior ou igual a três anos. Os 5<sup>19-23</sup> artigos remanescentes após o segundo crivo foram lidos integralmente e adicionados na revisão sistemática (figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos da revisão sistemática



Fonte: elaborado pelos autores

## 5.2 Características do estudo e de suas amostras

Na totalidade, os estudos incluídos na revisão sistemática somaram 23.040 pacientes, sendo que comparavam um grupo que utilizavam algum tipo de bifosfonato a outra terapia ou a placebo. Os ensaios clínicos incluídos nessa revisão foram conduzidos ao redor de todo mundo, em todos os continentes habitados, publicados entre 2010 e 2018. As características gerais dos estudos estão sumarizadas na Tabela 1.

O ensaio clínico com menor amostra apresentou 420 pacientes<sup>21</sup>, já o estudo com maior amostra apresentou 7.736 pacientes<sup>20</sup>, em nenhum dos estudos houve a inclusão de homens, a menor média de idade em um deles foi 68 anos e a maior 75, variando de 54 a 90 anos. As características das amostras e da população de cada estudo estão representadas nas Tabelas 2 e 3.

Os estudos realizados definiram fratura atípica de fêmur como fratura ao longo da diáfise femoral, da porção distal do trocânter até a porção proximal supracondilar, e na região subtrocantérica que foram ocasionadas por traumas de baixa energia e todos a classificaram como efeito adverso da terapia imposta. Os estudos adotaram resultado de densitometria óssea como critério de inclusão, T-score variando de menor que -2,5 a -1,0, apenas dois estudos<sup>19,21</sup> ponderam fraturas como critério de elegibilidade, condição associada com T-score. Todos os estudos utilizaram suplementação de cálcio e vitamina D para todos os pacientes. A medicação mais associada a FAF foi o alendronato e a menos associada foi o Minodronato. Três estudos<sup>21-23</sup> não apresentaram o desfecho de fraturas atípicas de fêmur no grupo sob terapia de bifosfonato.

Tabela 1 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

| Autor                            | Publicação | Duração (anos) | Locais de realização                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Desenho do estudo                           | Critérios de inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Amostra (fem:masc) | Média da Idade (Variação) |
|----------------------------------|------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Saag <i>et al</i> <sup>19</sup>  | 2017       | 5              | Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, Chile, Colômbia, Tcheca, Dinamarca, República Dominicana, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Guatemala, Hong Kong, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, Coréia, República da, Letônia, Lituânia, México, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Peru, Polônia, Romênia, Federação Russa, Eslováquia, África do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Turquia, Reino Unido, Estados Unidos | ECR                                         | Mulheres pós-menopausa que atendam a um dos critérios: T-score no quadril total ou colo femoral $\leq -2,50$ e pelo menos uma fratura vertebral moderada a grave ou pelo menos 2 fraturas vertebrais leves e T-score no quadril total ou colo femoral $\leq -2,00$ e pelo menos 2 fraturas vertebrais moderadas ou graves OU uma fratura do fêmur proximal que ocorreu dentro de 3 a 24 meses antes da randomização | 4093 (4093:0)      | 74.3 (65 - 85)            |
|                                  |            |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Post hoc de 3 ECR (FIT, FLEX e HORIZON-PFT) | Mulheres com mais de 65 anos com uma pontuação T de densidade mineral óssea menor que -1,6 (FIT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6.459 (6.459:0)    | 68 (54 - 81)              |
| Black <i>et al</i> <sup>20</sup> | 2010       | 10             | Estados Unidos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Post hoc de 3 ECR (FIT, FLEX e HORIZON-PFT) | Mulheres que participaram do FIT no grupo tratado com alendronato por 3 anos de tratamento e apresentaram melhores resultados na densidade mineral óssea no quadril (FLEX)                                                                                                                                                                                                                                          | 1.099 (1.099:0)    | 73 (60 - 86)              |
|                                  |            |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                             | Mulheres entre 65 e 85 anos sem histórico de patologia renal, hepática e oftalmológicas severas (HORIZONTAL- PFT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7736 (7736:0)      | 73 (65 - 89)              |

| Autor                                   | Publicação | Duração (anos) | Locais de realização      | Desenho do estudo | Critérios de inclusão                                                                                                                        | Amostra (fem:masc) | Idade (Variação) |
|-----------------------------------------|------------|----------------|---------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| <b>Hagino <i>et al</i><sup>21</sup></b> | 2011       | 3              | Japão                     | ECR               | Mulheres com idades entre 55 e 80 anos com fraturas por fragilidade entre as vértebras T4 e L4, e uma DMO lombar com pontuação T -1,7        | 420 (420:0)        | 71.1 (55 – 80)   |
| <b>Reid <i>et al</i><sup>22</sup></b>   | 2018       | 6              | Nova Zelândia             | ECR               | Mulheres pós-menopausa há 5 anos, idade maior que 65 anos com um T-score de -1,0 a -2,5 no quadril total ou o colo femoral em ambos os lados | 2000 (2000:0)      | 71 (65 - 85)     |
| <b>Black <i>et al</i><sup>23</sup></b>  | 2011       | 6              | Estados Unidos e Alemanha | ECR               | Mulheres na pós-menopausa que receberam ZOL por 3 anos no estudo principal foram randomizadas para mais 3 anos de ZOL                        | 1.233 (1.233:0)    | 75.5 (68 - 90)   |

Fonte: elaborado pelo autor. ECR: ensaio clínico randomizado. FIT: Fracture Pivotal Trial. FLEX: FLEX FIT Long-Term Extension. HORIZONTAL – PFT: Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. ZOL: Ácido zolendrônico. DMO: Densiade Mineral Óssea. Fem: feminino. Masc: masculino.

Tabela 2 - Características das amostras e do grupo de intervenção dos estudos.

| Autor                             | Grupo A (n)                | Dose                              | Tempo de Tratamento | Bifosfonato anterior            | Suplementação                                                                                                                  | Casos de FAF | Incidência de FAF (%) | RR (IC 95%)             |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|-------------------------|
| Saag <i>et al</i> <sup>19</sup>   | Alendronato (2.047)        | 70mg por semana                   | 36 meses            | Não informado                   | Cálcio (500 a 1000 mg) e Vitamina D (600 a 800 UI) diários.                                                                    | 4            | 0,2                   | 1,999 (0,3666 - 10,9)   |
| Black <i>et al</i> <sup>20</sup>  | Alendronato (3.236)        | 5mg por 2 anos e 10 mg por 3 anos | 60 meses            | Não informado                   | Não informado                                                                                                                  | 1            | 0,03                  | 0,996 (0.06233 - 15.91) |
|                                   | Alendronato (662)          | 5mg ou 10mg diários               | 60 meses            | Alendronato por 60 meses (FLEX) | Não informado                                                                                                                  | 3            | 0,45                  | 1.98 (0.2067 - 18.97)   |
|                                   | Ácido Zolendrônico (3.875) | 5mg por ano                       | 36 meses            | Não informado                   | Não informado                                                                                                                  | 4            | 0,1                   | 1.993 (0.3653 - 10.87)  |
| Hagino <i>et al</i> <sup>21</sup> | Minodronato (215)          | 1mg por dia                       | 36 meses            | Não informado                   | Cálcio (600 mg) e Vitamina D (200 UI) diários.                                                                                 | 0            | 0                     | Não se aplica           |
| Reid <i>et al</i> <sup>22</sup>   | Ácido Zolendrônico (1.000) | 5mg a cada 18 meses               | 72 meses            | Pacientes virgens               | Os participantes sem suplementação de vitamina D anterior receberam uma dose única de 2,5 mg e 1,25 mg por mês durante estudo. | 0            | 0                     | Não se aplica           |
| Black <i>et al</i> <sup>23</sup>  | Ácido Zolendrônico (616)   | 5mg por ano                       | 72 meses            | Não informado                   | Cálcio (1000 a 1500 mg) e Vitamina D (400 a 1200 UI) diários                                                                   | 0            | 0                     | Não se aplica           |

Fonte: elaborado pelo autor. FLEX: FLEX FIT Long-Term Extension. N: número de participantes. MG: miligramas. UI: Unidade Interncional. RR: risco relativo. IC: intervalo de confiança

Tabela 3 - Características das amostras e do grupo de comparação dos estudos.

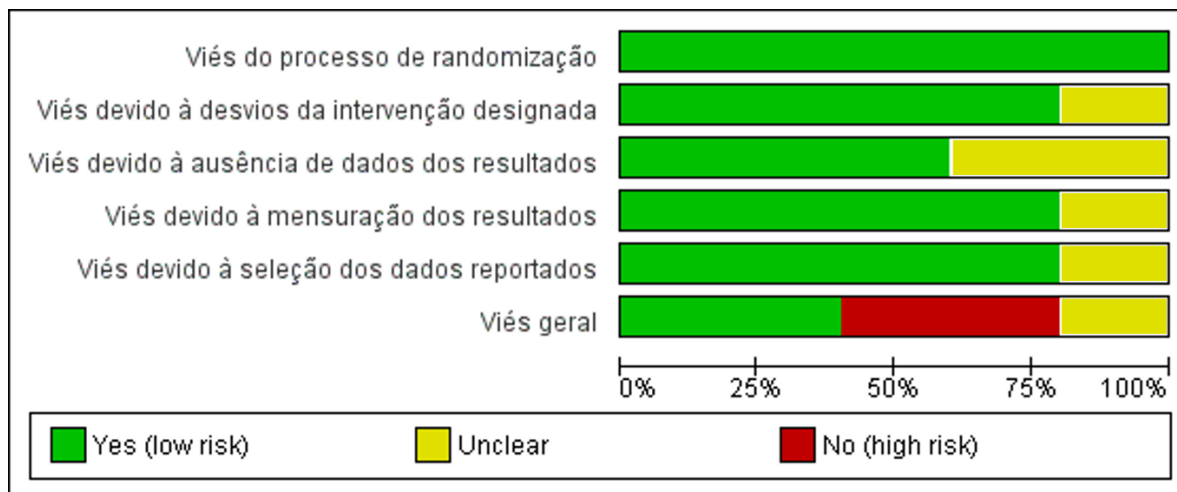
| Autor                           | Grupo B                            | Dose                              | Tempo de Tratamento                                       | Bifosfonato anterior | Suplementação                                                                                                                  | Casos de FAF | Incidência de FAF (%) | RR (IC 95%)             |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Saag et al<sup>19</sup></b>  | Romosozumabe - Alendronato (2.046) | 210mg por mês - 70mg por semana   | Romosozumabe por 12 meses e Alendronato por mais 24 meses | Não informado        | Cálcio (500 a 1000 mg) e Vitamina D (600 a 800 UI) diários.                                                                    | 2            | 0,1                   | 1,999 (0,3666 - 10,9)   |
|                                 | Placebo (3223)                     | 5mg por 2 anos e 10 mg por 3 anos | 60 meses                                                  | Não informado        | Não informado                                                                                                                  | 1            | 0,03                  | 0,996 (0.06233 - 15.91) |
| <b>Black et al<sup>20</sup></b> | Alendronato - Placebo (437)        | 5mg ou 10mg diários               | Alendronato por 60 meses e Placebo por mais 60 meses      | Alendronato          | Não informado                                                                                                                  | 1            | 0,22                  | 1.98 (0.2067 - 18.97)   |
|                                 | Placebo (3861)                     | 5mg por ano                       | 36 meses                                                  | Não informado        | Não informado                                                                                                                  | 2            | 0,05                  | 1.993 (0.3653 - 10.87)  |
|                                 | Placebo - Minodronato (205)        | 1mg por dia                       | Placebo por 24 meses e Minodronato por mais 12 meses      | Não informado        | Cálcio (600 mg) e Vitamina D (200 UI) diários.                                                                                 | 0            | 0                     | Não se aplica           |
| <b>Reid et al<sup>22</sup></b>  | Placebo (1.000)                    | 5mg a cada 18 meses               | 72 meses                                                  | Pacientes virgens    | Os participantes sem suplementação de vitamina D anterior receberam uma dose única de 2,5 mg e 1,25 mg por mês durante estudo. | 0            | 0                     | Não se aplica           |
| <b>Black et al<sup>23</sup></b> | Ácido Zolendrônico (617)           | 5mg por ano                       | 36 meses                                                  | Não informado        | Cálcio (1000 a 1500 mg) e Vitamina D (400 a 1200 UI) diários                                                                   | 0            | 0                     | Não se aplica           |

Fonte: elaborado pelo autor. FLEX: FLEX FIT Long-Term Extension. N: número de participantes. MG: miligramas. UI: Unidade Internacional. RR: risco relativo. IC: intervalo de confiança

### 5.3 Avaliação do risco de viés nos estudos

Apenas dois<sup>19,20</sup> dos ensaios clínicos randomizados foram julgados como “*baixo risco*” de viés geral. A distribuição de cada viés entre os estudos está representada na Figura 2. O risco de viés para cada domínio de cada ensaio clínico está exposto na Figura 3. Por se tratar de estudos ou análises relevantes, todos artigos receberam o julgamento de baixo risco de viés nos quesitos “*processo de randomização*” e “*desvio da intervenção designada*”, exceto um estudo<sup>21</sup> que foi julgado como “*algumas preocupações*” nesse segundo quesito. Quanto aos resultados, pelo menos um artigo não apresentou clareza, em cada um dos domínios referentes, sendo julgado pelos autores como “*algumas preocupações*”. Referente ao viés geral, dois artigos<sup>21,23</sup> não apresentaram clareza nas informações, sendo interpretados como “*alto risco*”, devido a pelo menos dois domínios classificados como “*algumas preocupações*”, além desses, um estudo<sup>22</sup> foi classificado como “*algumas preocupações*” para viés geral.

Figura 2 - Representação gráfica do risco de viés para cada domínio entre os estudos conforme o julgamento dos autores da revisão sistemática.



Fonte: elaborado pelos autores. Cada linha representa um domínio analisado quanto ao risco de viés, traduzidos livremente pelos autores. Cores: baixo risco de viés (verde), algumas preocupações (amarelo) e alto risco de viés (vermelho)

Figura 3 - Risco de viés para cada domínio postulado pela ferramenta Risk of Bias 2 para ensaios clínicos randomizados, conforme o julgamento dos autores da revisão sistemática.

|             | Viés do processo de randomização | Viés devido à desvios da intervenção designada | Viés devido à ausência de dados dos resultados | Viés devido à mensuração dos resultados | Viés devido à seleção dos dados reportados | Viés geral |
|-------------|----------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Black 2010  | +                                | +                                              | +                                              | +                                       | +                                          | +          |
| Black 2011  | +                                | +                                              | ?                                              | ?                                       | +                                          | -          |
| Hagino 2011 | +                                | ?                                              | +                                              | +                                       | ?                                          | -          |
| Reid 2018   | +                                | +                                              | ?                                              | +                                       | +                                          | ?          |
| Saag 2017   | +                                | +                                              | +                                              | +                                       | +                                          | +          |

Fonte: elaborado pelos autores. Cada coluna representa um domínio analisado quanto ao risco de viés, traduzidos livremente pelos autores. Cores: baixo risco de viés (verde), algumas preocupações (amarelo) e alto risco de viés (vermelho)

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo procurou investigar a ocorrência de Fraturas Atípicas de Fêmur (FAF) em pacientes com osteoporose tratados com Bifosfonatos (BP) por tempo prolongado. Este trabalho se diferencia dos demais por incluir apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) ou análises Post Hoc de ECRs e por identificar ensaios clínicos que ocorreram por no mínimo 3 anos, período que já se enquadra como terapia prolongada na metodologia proposta. De acordo com os resultados obtidos, a incidência das FAF não possui relevância significativa, variando de 0 a 0,45% nos grupos tratados com bifosfonatos e 0 a 0,22% nos grupos de comparação, já o risco relativo variou de 1,999 (IC 95% 0,367 - 10,9) a 0,996 (IC 95% 0,062 – 15,91). Torna-se importante destacar que apenas dois trabalhos<sup>19,20</sup> observaram a ocorrência de FAF, desses consta uma análise post hoc de três ensaios clínicos randomizados, apenas três bifosfonatos foram estudados, sendo alendronato o mais associado às FAF. Ademais, entre os cinco estudos selecionados para o presente trabalho apenas dois foram avaliados como “baixo rico de viés”<sup>19,20</sup>, um<sup>22</sup> como “algumas preocupações” e dois<sup>21,23</sup> como “alto rico de viés” de acordo com a ferramenta RoB2.

Os resultados obtidos sugerem que quanto maior a exposição ao bifosfonato maior será risco de FAF, no estudo FLEX<sup>20</sup>, a incidência para as fraturas foi de 0,45% e o período de exposição ao bifosfonato durou 10 anos, entretanto, no estudo de Saag et al<sup>19</sup> e no HORIZON-PFT<sup>20</sup>, o tempo de exposição ao bifosfonato foi significativamente inferior, apenas 3 anos, e as incidências de FAF foram as maiores juntamente com o estudo FLEX<sup>20</sup>, 0,2% e 0,1% respectivamente. Analisando os estudos, o tamanho amostral desses trabalhos de menor duração foi substancialmente maior, aumentando a probabilidade aleatória de FAF, suspeitando-se da real interferência do BP. Apesar dos resultados obtidos, Black et al<sup>24</sup> realizaram uma coorte na Califórnia com 196.129 mulheres acima de 50 anos que utilizaram bifosfonatos por 1 a 10 anos, os casos potenciais de fraturas atípicas foram julgados independentemente por dois radiologistas que não tinham conhecimento acerca do tipo ou duração do tratamento com bifosfonato, dentre as participantes, foram evidenciados 277 casos de FAF, já entre as que nunca usaram bifosfonatos, ocorreram apenas 29 casos em 900.000 mulheres, dado que reforça a relação BP e FAF e a necessidade de amostra volumosa, além disso, essa coorte corrobora relação tempo de exposição e ocorrência de FAF, constatou aumento de risco

para FAF variando proporcionalmente ao tempo de exposição ao fármaco: o risco relativo em comparação com menos de 3 meses aumentou de 8,86 (IC 95% 2,79 a 28,20) por 3 anos a menos de 5 anos a 43,51 (IC 95%, 13,70 a 138,15) por 8 anos ou mais.

Rubin et al<sup>25</sup> realizaram um estudo com pontuação de propensão retrospectiva composto por dados do sistema de saúde de dois países nórdicos: Suécia e Dinamarca. Esse estudo identificou duas coortes simultâneas comparando o uso de ácido zolendrônico a bifosfonatos orais e a pacientes não tratados. No que tange a fraturas atípicas de fêmur, os usuários de ácido zolendrônico mostraram um risco aumentado comparado aos usuários de BP oral, com risco relativo de 1,91 (IC95%: 1,38 a 2,64) e 1,57 (IC95%:1,20 a 2,04), respectivamente na Suécia e Dinamarca. A maior incidência de FAF foi observada no grupo tratado com ácido zolendrônico, 1,7%, enquanto no grupo dos bifosfonatos orais, observou-se 1,1%, já os não tratados apresentaram menor incidência, com 0,6%. Em outro estudo<sup>26</sup>, 205.466 mulheres com idade igual ou superior a 68 anos foram tratadas com bifosfonato oral, alendronato, risedronato e etidroanto, com follow-up de 7 anos, os grupos foram separados por tempo de uso: prolongado (mais que 5 anos), intermediário (3 a 5 anos) e curto (100 dias a 3 anos). Durante o estudo, ocorreram 716 casos de fraturas atípicas de fêmur, evidenciando que o uso prolongado de bisfosfonatos por tempo maior que 5 anos foi associado a um risco aumentado para uma fratura subtrocanterica ou femoral da diáfise, FAF, em comparação com o uso intermediário de 3 a 5 anos, risco relativo 2,74 (IC 95% 1,25 – 6,02 e 1,59 (IC 95%:0,80 – 3,15) respectivamente. Esses achados se correlacionam parcialmente com o presente trabalho, nos estudos com alendronato, mesmo com um dos menores tamanho amostral, o estudo FLEX<sup>20</sup> apresentou maior incidência de FAF devido a sua longevidade de 10 anos corroborando a associação de alendronato e tempo, entretanto, nos estudos com ácido zolendrônico, o estudo HORIZON-PFT<sup>20</sup> foi o único que apresentou FAF, não evidenciando maior relevância do ácido zolendrônico em comparação com bifosfonato oral, isso pode ser explicado pela limitação do tamanho amostral dos estudos de ácido zolendrônico, restritos a menos de 1.000 participantes, apesar de durarem até 6 anos ainda assim não evidenciam FAF, dificultando a ocorrência desse evento raro.

Dell et al<sup>27</sup> conduziram uma coorte objetivando estimar a incidência de fraturas atípicas de fêmur, foram selecionadas pessoas acima de 45 anos, sendo elegíveis para o trabalho mais de 1,8 milhão de pessoas. Durante os 5 anos de estudo, foi relatado 11,466 fraturas de fêmur e 7.430 fraturas de quadril, após revisão foram constados 142 casos de fratura atípica de fêmur. Apesar de evidenciar a ligação entre bifosfonato e FAF, os autores contrapõe o efeito adverso com os efeitos protetores da medicação, exibindo que pacientes após vários anos de uso e bifosfonatos diminuíram significativamente a incidência de fraturas osteoporóticas de quadril comparados àqueles que usaram a medicação por dois anos. Da mesma forma, Black et al<sup>24</sup> julga que o risco absoluto de FAF é muito baixo quando comparado com ao imenso número de fraturas prevenidas de forma eficiente pelos bifosfonatos. Nesse estudo, foi montado um modelo estatístico para estimar fraturas atípicas de fêmur em mulheres caucasianas, hispânicas e asiáticas e comparar com a estimativa das fraturas osteoporóticas e clínicas prevenidas pela medicação, o trabalho utilizou a Distribuição de Poisson para calcular as fraturas atípicas, identificando prováveis 55 casos, em contrapartida, foi estimado que 654 fraturas de quadril e 1.959 fraturas clínicas seriam prevenidas, utilizando a curva de Kaplan-Meier e as taxas de risco de estudos observacionais para fraturas, corroborando a intervenção benéfica dos bifosfonatos. A presente revisão se ateve a analisar apenas a incidência das fraturas atípicas, ausentando-se de extrair dados quanto a prevenção de fraturas, entretanto, o risco relativo do estudo obtidos são de baixa significância e a incidência não diferente de forma expressiva entre grupo de intervenção e placebo, portanto, não é seguro contraindicar bifosfonatos por um evento raro.

Os achados observados nas Coortes prospectivas acima referidas reforçam o caráter de baixa incidência das fraturas atípicas. Devido ao grande tamanho amostral obtido nestas coortes, o número de eventos registrados é suficiente para se encontrar um risco relativo significativo. Dada a magnitude observada, pode-se afirmar, com boa qualidade de evidência, de que o uso prolongado de bifosfonato aumente o risco de FAF, o que não pode ser concluído com os dados dos ECR incluídos no presente estudo.

A presente revisão sistemática possui limitações, devido ao rigor nos critérios de seleção: ensaios clínicos randomizados e duração superior a 3 anos. Dessa forma, foram incluídos

apenas cinco trabalhos, o que dificulta a comparação entre os bifosfonatos, variando pouco os fármacos, e a ocorrência do evento a ser estudado que é raro. A literatura ainda carece de ensaios clínicos de longa duração que possuam maior rigor no diagnóstico das FAFs, fato esse comprovado na revisão que incluiu uma análise secundária de três ensaios clínicos robusto que analisava especificamente fraturas atípicas, pois esses trabalhos não tinham sensibilidade ou critérios mais precisos. Dessa forma, para melhor elucidação da ocorrência das fraturas atípicas de fêmur, são necessários ensaios clínicos randomizados mais criteriosos no que tange a classificação de FAF, com maiores amostras e maior duração. Apesar disso, os resultados na presente revisão reforçam a baixa incidência da FAF em usuários de BP por tempo superior a 3 anos e o rigor adotado de se ter somente selecionado ECR, nos quais o monitoramento de FAF e outros EAS são realizados de forma sistemática e ativa, aumentam a qualidade da evidência produzida. Uma metanálise desses dados poderia trazer mais suporte ao estudo realizado, mas não foi objeto do estudo.

## **7 CONCLUSÃO**

A presente revisão não foi capaz de identificar dados que corroborem a contraindicação absoluta dos bifosfonatos, visto que, o evento é raro, possui baixa incidência que não difere significativamente entre grupo com bifosfonatos e o placebo, além de ter comprovação científica quanto aos fatores protetores às outras faturas. Entretanto, o presente trabalho, em consonância com a literatura, reconhece a associação dos bifosfonatos no aumento da incidência de fraturas atípicas de fêmur.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Gali JC. Osteoporose - Um artigo de revisão. Acta Ortop Bras [Internet]. 2001;9(2):53–62. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22182816>
2. Guerra MTPM, Prado GLM. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa: perfil epidemiológico e fatores de risco. Rev Soc Bras Clín Méd [Internet]. 2010;8(5):386–91. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n5/004.pdf>
3. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. Cmaj. 2010;182(17):1864–73.
4. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Reumatol. 2017;57(S 2):452–66.
5. World Health Organization. Who Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis At Primary Health. World Heal Meet Rep Brussels, Belgium, 2004 [Internet]. 2007;May(May 2004):1–13. Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>
6. Júnior AD, Campos HJBC. Contribuição do exercício resistido para prevenção e controle da osteoporose em mulheres adultas prevenção e controle da osteoporose. Scielo Books. 2013;113;118.
7. Caires ELP, Bezerra MC, Junqueira AFT de A, Fontenele SM de A, Andrade SC de A, d’Alva CB. Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2017;57(3):254–63. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.12.001>
8. Sidnei. F; Verdi, Carolina R. V.; Rosa, Rossana A. C.; Peralta CC. Aspectos fisiopatológicos da osteoporose e meios de diagnóstico - Revisão Bibliográfica. Univ Rev científica do UniSalesiano Araçatuba. 2017;9:13–31.
9. José A, Oliveira S. Revista do Hospital Universitário / UFMA. Rev do Hosp Univ UFMA. 2008;9(1677–4647):56.
10. Cordeiro MP, Reis FA dos, Nogueira GB, Giglio CA, Carvalho P de TC de, Belchior ACG. O uso do alendronato de sódio na osteoporose. ConScientiae Saúde. 2009;8(2):309–16.
11. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. J Bone Miner Res. 2007;22(3):465–75.
12. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. Rev Bras Reum. 2011;51(4):365–82.
13. Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Sit PL, et al. New England Journal. 2016;111–21.
14. Schilcher J, Michaëlsson K AP. Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the

- Femoral Shaft. *N Engl J Med*. 2011;
15. 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. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2267–94.
  16. Giordano V, Lages MM, Santana E, Souza FS, Albuquerque RP e, Amaral NP do. Fraturas femorais atípicas por uso prolongado de bifosfonatos: Mitos e verdades. *J Bras Med*. 2013;101(2):13–8.
  17. Anvisa. Eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. *Bol BRATS* [Internet]. 2013;21(Março):1–14. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/rebrats>
  18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials as an essential component of a. 2019;1–8.
  19. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(15):1417–27. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618693126&from=export>
  20. Black DM, Kell MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;362(19):1761–71. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1001086>
  21. Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, Ohashi Y, et al. Three years of treatment with minodronate in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2012;30(4):439–46. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51747234&from=export>
  22. Reid IR, Horne AM et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(25):2407–16. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1808082>
  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 (PFT). *J bone Miner Res*. 2012;27(2):243–54.
  24. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020;383(8):743–53.
  25. Rubin KH, Möller S, Choudhury A, Zorina O, Kalsekar S, Eriksen EF, et al. Cardiovascular and skeletal safety of zoledronic acid in osteoporosis observational , matched cohort study using Danish and Swedish health registries. *Bone* [Internet]. 2020;134(October 2019):115296. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115296>

26. Ly P, Mm M, Dn J, Ga H, Gunraj N, Pc A, et al. Bisphosphonate Use for ≥ 5 Years Increased Risk for Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2011;305(8):783–9. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/645797>
27. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of Atypical Nontraumatic Diaphyseal Fractures of the Femur. J bone Miner Res. 2012;27(12):2544–50.