

Fraturas subtrocantéricas atípicas e tratamento prolongado com bifosfonatos

Lima e Sá, Rui Dias, Fernando Fonseca

Serviço de Ortopedia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Lima e Sá

Interno Complementar de Medicina
Física e de Reabilitação

Rui Dias

Assistente Graduado Ortopedia

Fernando Fonseca

Chefe de Serviço

Professor Auxiliar da Faculdade
Medicina da Universidade Coimbra
Serviço de Ortopedia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Submetido em: 11 abril 2012

Revisto em: 3 maio 2012

Aceite em: 3 maio 2012

Publicação electrónica em: 10 julho
2012

Tipo de estudo: Terapêutico

Nível de evidência: IV

Declaração de conflito de interesses:

Nada a declarar.

Correspondência:

Rui Dias

Serviço de Ortopedia

Ortopedia A 1º - Blocos de Celas

Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra

Praceta Prof. Mota Pinto

3000 Coimbra

freitasdiasrui@sapo.pt

RESUMO

Este artigo tem como objetivo a revisão da evidência científica da associação entre o tratamento prolongado com bifosfonatos e o risco de fraturas subtrocantéricas atípicas, bem como a apresentação de um caso clínico que corrobora esta associação.

As fraturas subtrocantéricas atípicas têm uma incidência de 2,3/10000 habitantes/ano, tendo por definição origem em evento traumático minor ou na ausência de traumatismo, com características clínicas típicas, traço linear transversal na sua apresentação radiológica e elevada morbidade e mortalidade (25% aos 2 anos).

O efeito terapêutico dos bifosfonatos na osteoporose resulta da sua atividade antireabsortiva no osso, reduzindo o número de novos osteoclastos, diminuindo a sua atividade e estimulando a sua apoptose, com consequente diminuição do turnover ósseo. A inibição forte e prolongada desta reabsorção desregula o “turnover” normal do osso, induzindo um processo de remineralização óssea, que aumenta a rigidez óssea (“frozen bone”) e leva a acumulação de microfissuras que podem evoluir para fracturas de fadiga.

A evidência científica existente e o caso que expomos não podem confirmar de forma inequívoca um aumento do risco de fraturas subtrocantéricas atípicas em consequência do uso prolongado de bifosfonatos, embora a maioria das publicações sugiram que o uso por mais de 5 anos deste classe de anti-osteoporóticos podem conduzir a fraturas subtrocantéricas de fadiga ou atípicas.

Palavras chave:

Fracturas, fémur, subtrocantéricas, atípicas, bifosfonatos

ABSTRAT

This article aims to review the scientific evidence of the association between long-term treatment with bisphosphonates and the risk of atypical subtrochanteric fractures as well as the presentation of a clinical case that supports this association. The atypical subtrochanteric fractures have an incidence of 2.3/10.000 inhabitants/year, and by definition originate from minor traumatic event or in the absence of trauma, with clinical features typical transverse linear mark in its radiographic appearance and high morbidity / mortality (25% at 2 years).

The therapeutic effect of bisphosphonates in osteoporosis results from their anti-reabsorvita the bone, reducing the number of new osteoclasts, decreasing its activity and stimulating their apoptosis, with consequent reduction in bone turn-over. Strong and prolonged inhibition of resorption deregulates the normal bone turnover, inducing a process of bone remineralization, which increases the bone stiffness ("frozen bone") and leads to accumulation of microcracks which may progress to fatigue fractures.

The existing scientific evidence and expose case can not unambiguously confirm an increased risk of atypical subtrochanteric fractures as a result of prolonged use of bisphosphonates, although most of the publications suggest the use of more than 5 years of this class of anti-osteoporotic can lead to fatigue or atypical subtrochanteric fractures.

Key words:

Fractures, femur, subtrochanteric, atypical, biphosponates

INTRODUÇÃO

A Osteoporose é uma doença crónica que requer tratamento a longo prazo^[1]. Com o aumento da esperança média de vida o risco de ter uma fratura relacionada com a osteoporose é de aproximadamente 1 em cada 2 mulheres e 1 em cada 4 homens^[2]. O tratamento com bifosfonatos reduz significativamente o risco de fratura em indivíduos com osteoporose. Um estudo multicêntrico randomizado conduzido por Black *et al* em 1996, demonstrou que o alendronato reduz o risco de fraturas clinicamente significativas da coluna vertebral e ossos longos em mais de 50% comparado com placebo em doentes com osteoporose diagnosticada^[1]. A eficiência dos bifosfonatos estende-se a outras patologias do metabolismo ósseo tais como, osteoporose induzida por corticoesteroides,

Doença de Paget, metástases ósseas e mieloma múltiplo^[3,4]. A toma de bifosfonatos semanalmente tem uma excelente relação risco benefício, quando administrada em período compreendido entre os 3 e os 5 anos, contudo quer a sua eficácia, quer o seu perfil de segurança é limitado em tratamentos mais prolongados^[2]. Recentemente a comunidade científica tem questionado a possibilidade da ocorrência de fraturas de fadiga subtrocantéricas, designadas na literatura de atípicas, como consequência do tratamento a longo prazo com bifosfonatos^[5]. Este artigo tem como objetivo a apresentação de um caso clínico e a revisão bibliográfica da literatura que discute esta associação.

Características das fraturas subtrocantéricas atípicas

Definição

As fraturas subtrocantéricas atípicas têm sido definidas como um tipo de fratura caracterizada por um traço de fratura transverso radiologicamente, localizadas cerca de 5 cm distalmente ao pequeno trocânter, em correlação com evento microtraumático ou na ausência de trauma objetivado^[6].

Epidemiologia

Este tipo de fraturas constituem de acordo com estudos recentes, 5-10% das fraturas proximais do fêmur, tendo um nível de incidência de 2,3 por 10 milhões de habitantes/ano^[7].

Têm grande impacto na morbidade e mortalidade, com “outcomes” similares aos observados para a fratura da anca. Um estudo prospetivo com 87 doentes^[8] mostrou uma taxa de mortalidade de 25% aos 24 meses pós-fratura.

Apresentam comprovado risco de ocorrerem em doentes a efetuar corticoterapia ou inibidores da bomba de prótons^[9].

Apresentação clínica

Clinicamente, estes pacientes apresentam-se habitualmente com sintomas prodrômicos de dor na coxa, desconforto vago e/ou cansaço subjetivo. É essencial a exclusão semiológica de patologias reumáticas, tais como, bursite trocantérica, coxartrose ou polimialgia reumática³.

Apresentação radiológica

O padrão radiológico tipo, descrito por diversos autores^[3, 10] em doentes tratados com bifosfonatos por mais de 5 anos, consiste numa hipertrofia do córtex da diáfise femoral em associação com fissuras corticais numa localização subtrocantérica, que podem progredir para uma fratura linear transversa.

Bifosfonatos/Fisiopatologia

O efeito terapêutico dos bifosfonatos na osteoporose resulta da sua atividade antireabsorvita no osso, reduzindo o número de novos osteoclastos, diminuindo a sua atividade e estimulando a sua apoptose^[1]. Os bifosfonatos podem ser divididos em 2 subclasses, os nitrogenados (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato) e os não-nitrogenados (etidronato e tiludronato). Foi demonstrado cientificamente que o alendronato tem um considerável efeito supressivo sobre a fosfatase da tirosina, uma importante enzima da regulação da formação e função dos osteoclastos^[11]. Por outro lado a subclasse dos não nitrogenados, atuam por via dos seus metabolitos induzindo a formação de análogos tóxicos de ATP que induzem a apoptose dos osteoclastos. Deste modo, os bifosfonatos previnem a destruição óssea, diminuindo em larga escala o turnover ósseo, induzindo mineralização exagerada e aumentando a densidade óssea. Um dado curioso foi revelado em estudo realizado por Masarachia *et al*, que indicam que para além da enorme propensão do Alendronato para a ação sobre os osteoclastos, este deposita-se na matriz óssea mineralizada recoberto por osso neoformado, atuando na inibição da reabsorção óssea por tempo ainda não definido, mesmo após a suspensão do fármaco¹².

O “turnover” ósseo é necessário para manter a qualidade antifraturária do esqueleto. Este inicia-se sempre pela fase de reabsorção óssea, iniciada pelo aparecimento de microfissuras (“*microcracks*”), sucedida pela fase de neoformação óssea, via osteoblastos. A inibição forte e prolongada desta reabsorção desregula o turnover normal do osso, induzindo um processo de remineralização óssea, que aumenta a rigidez óssea (“*frozen bone*”) e leva a acumulação de microfissuras. A acumulação de microfissuras leva ao aparecimento de microfraturas e pode conduzir ao aparecimento de fraturas de fadiga, tais como, do 5ºmetatarso e as subtrocantéricas¹.

CASO CLÍNICO

Mulher de 64 anos de idade, com antecedentes de mastectomia (1992) e Osteoporose diagnosticada em 2000. Medicada habitualmente com sinvastatina 20mg, díosmina 450 mg, beta-histidina 24 mg e Alendronato 70 mg (desde 2000).

Apresentou-se ao serviço de urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra com quadro de dor, encurtamento e rotação externa do membro inferior direito em fevereiro de 2011. Radiologicamente apresentava uma fratura subtrocantérica transversal direita com padrão atípico (Figura 1).

Foi aplicada tração percutânea de 2 Kg, parou a ingestão de alendronato e operada 4 dias depois: redução e osteossíntese com placa e parafusos. Por dificuldades técnicas, não foi possível a aplicação de cavilha cefalo-endomedular (*Proximal Femoral*

Nail - PFN-A) pelo facto de a doente apresentar canal medular estreito (7mm).

A doente passou a ser seguida periodicamente em consultas de revisão pós-operatória, até que em julho de 2011 é decidida revisão da osteossíntese por pseudartrose e desmontagem do material de osteossíntese (Figura 2). Foi então removido o material de osteossíntese e aplicado parafuso dinâmico do tipo *Dynamic Condilar Screw* - DCS - descorticação e aplicação de autoenxerto ósseo colhido do íliaco e substituto ósseo (Figura 3)

Após a segunda intervenção cirúrgica a doente manteve o seguimento em consulta externa de Ortopedia.

Em dezembro de 2011, a doente recorre ao SU por quadro algíco agudo da coxa direita sem relação com traumatismo. Radiologicamente foi detetada uma fratura de fadiga do DCS e ausência de consolidação de fratura (Figura 4). Foi então decidida a aplicação de novo DCS com reforço na zona anterior do fémur com placa reta, descorticação e autoenxerto esponjoso do íliaco (Figura 5). Desde então seguida em consulta até à data (março 2012) ainda sem critérios clínicos e imagiológicos de consolidação da fratura.



Figura 1. Fratura subtrocantérica direita com padrão atípico.

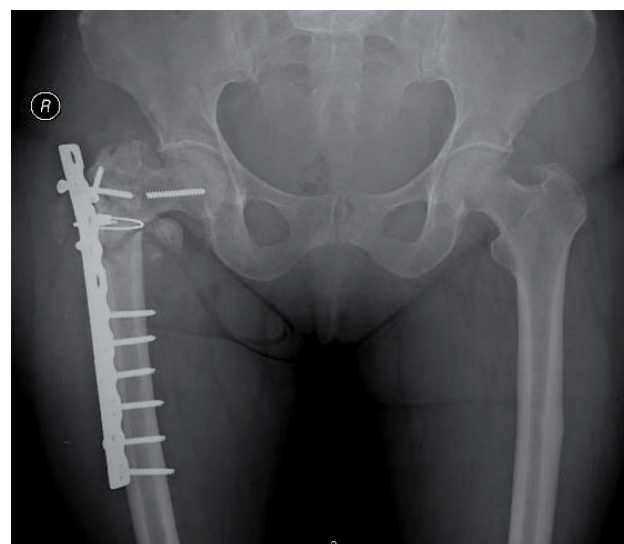


Figura 2. Pseudartrose e desmontagem do material de osteossíntese.



Figura 3. Descorticação, aplicação de auto-enxerto ósseo ilíaco e substituto ósseo e osteossíntese com parafuso dinâmico.

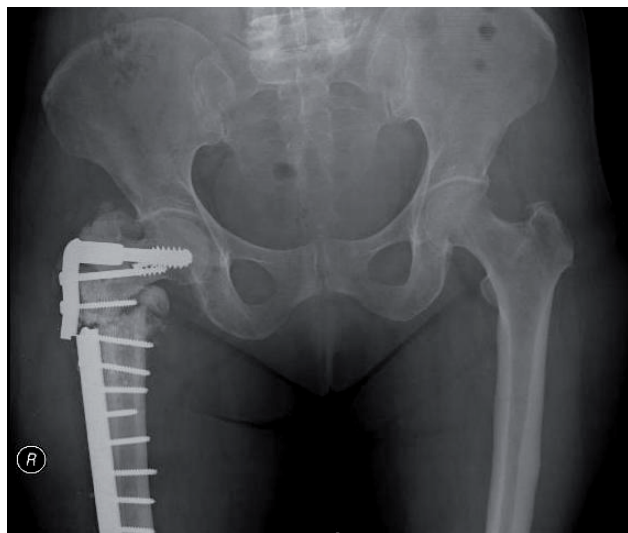


Figura 4. Fractura de fadiga do material de osteossíntese e ausência de consolidação da fractura.



Figura 5. Re-osteossíntese com reforço na zona anterior do fémur com placa reta, descorticação e autoenxerto esponjoso do ilíaco.

DISCUSSÃO

Apesar do entusiasmo entre a comunidade científica em torno da possível associação entre tratamento a longo termo com bifosfonatos e o risco de fratura subtrocantérica atípica, só em 2005 foi publicado por Odvina *et al* um estudo que reporta uma série de 9 pacientes com fraturas atípicas espontâneas, 4 delas subtrocantéricas, em regime de tratamento com bifosfonatos em período compreendido entre 3 e 8 anos^[3].

Na segunda série de casos publicada em 2006, 13 mulheres com fraturas subtrocantéricas que recorreram ao serviço de urgência de 2 hospitais de Singapura foram identificadas num período de 10 meses. Foram excluídos os casos com patologia neoplásica, fraturas em consequência de acidentes de viação ou associadas a evento traumático major. Em 9 (com média de idades de 67 anos) destas 13 mulheres verificou-se o uso prolongado de alendronato (média 4,2 anos) em relação com tratamento antiosteoporótico. De salientar que 5 destas apresentavam o quadro clínico típico supracitado, 4 não tinham história de qualquer evento traumático e 6 apresentavam radiologicamente

espessamento da cortical do fémur contra lateral^[10].

Posteriormente, em 2008 Neviaser *et al* conduziram um estudo retrospectivo de todas as fraturas subtrocantéricas e diafisárias de baixa energia admitidas num centro de trauma em Nova Iorque ao longo de 5 anos. Foram excluídos os casos de fraturas patológicas, associadas a eventos traumáticos major e/ou com outra localização femoral. Foram identificados 70 doentes, dos quais 59 eram mulheres e 11 homens, com média de idades de 75 anos. Num total de 36% dos casos (25 dos 70) estavam a ser tratados com alendronato, com uma duração média de 6,2 anos (avaliada em 16 dos 25) sendo todos do sexo feminino. Em 19 destas 25 mulheres foram identificadas fraturas subtrocantéricas atípicas com padrão radiológico acima citado: traço simples de fratura transversa no membro implicado associado a fissura unicortical e hipertrofia da cortical óssea no fémur contralateral^[13].

Mais recentemente, Lenart *et al* desenvolveram um estudo retrospectivo de mulheres pós-menopáusicas que apresentaram fraturas de baixa energia de 2000 a 2007. Foram estudados casos de fraturas subtrocantéricas, intertrocantéricas e do colo do fémur. O uso de bifosfonatos foi observado em 15 dos 41 casos de fraturas subtrocantéricas/diafisárias, ao passo, que no caso dos 82 pacientes com fratura intertrocantérica ou colo do fémur o consumo deste grupo de fármacos só estava presente em 9 deles. Os autores encontraram ainda uma relação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre o uso de bifosfonatos e o padrão radiológico da fratura, nomeadamente para as subtrocantéricas^[14].

Em análise retrospectiva, publicada em 2010, de 284 mulheres de estudo multicêntrico randomizado conduzido por Black *et al*, os autores não conseguiram encontrar um aumento estatisticamente significativo do risco de fratura em doentes a fazer bifosfonatos quando comparado com o grupo placebo^[15].

Outros estudos de pequena escala^[16,17,18] corroboram a associação entre o tratamento antiosteoclástico com bifosfonatos de longa duração e o aparecimento de fraturas subtrocantéricas atípicas, sendo de salientar o de Capeci *et al* que apresenta sete pacientes com fratura subtrocantérica atípica bilateral com o uso em média de 8,6 anos desta classe de antiosteoporóticos, sendo que nenhum deles utilizava qualquer outro fármaco com atividade óssea.

No caso que apresentamos, tendo em conta a revisão efetuada, e a ausência de antecedentes farmacológicos relevantes para o metabolismo ósseo, pensamos que o tratamento com Alendronato durante 11 anos ininterruptamente poderá ter contribuído para o aparecimento da fratura de fadiga subtrocantérica da Doente. Do mesmo modo a incapacidade de formação de calo ósseo poderá estar em relação com a sobrevida do alendronato na matriz óssea subjacente, sendo muito escassa contudo, a literatura quanto a esta relação.

No que concerne á semiologia e apresentação radiológica desta tipo de fraturas observamos um paralelismo entre o nosso caso e o que se encontra descrito por diversos autores diferentes supramencionados.

CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

A evidência científica existente não pode confirmar de forma inequívoca um aumento do risco de fraturas subtrocantericas atipicas em consequência do uso prolongado de bifosfonatos, embora a maioria das publicações sugiram que o uso por mais de 5 anos deste classe de antiosteoporóticos podem conduzir a fraturas subtrocantericas de fadiga ou atipicas, com padrões clínicos e radiológicos bem definidos.

Em virtude de tal controvérsia afetar milhões de doentes a fazer suplementação, as autoridades reguladoras do medicamento, nomeadamente o FDA, têm desenvolvido estudos próprios de forma continua no sentido de esclarecer o papel dos bifosfonatos nesta patologia.

Em 2008, a Sociedade Americana do Estudo do Osso e Mineral (ASBMR) emitiu recomendações

para o tratamento médico da Osteoporose, das quais se salientam, o uso de terapêuticas alternativas aos bifosfonatos (raloxifeno e teriparatida) em doentes com DEXA normal ou ligeiramente reduzida no colo do fémur, a descontinuação dos bifosfonatos em doentes com fraturas atipicas subtrocantericas e da diáfise do fémur e o uso de Teriparatida nos casos de falência de formação de calo ósseo em consequência deste tipo de fraturas^[19].

Mais recentemente em 2009, a agência reguladora britânica de produtos medicinais (MHRA) reviu a segurança do alendronato e aconselhou a descontinuação do tratamento em doentes que desenvolvessem este tipo de fratura, não sendo aconselhado o uso futuro pelos mesmos de bifosfonatos sob qualquer fórmula, a menos que os benefícios suplantem os riscos de incidência destas fraturas^[20].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
2. Cosman F: Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2009, 15:483–493.
3. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:1294–1301.
4. Koh JS, Goh SK, Png MA, Kwek EB, Howe TS. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma* 2010; 24:75–81.
5. Czerwinski E, Kanis JA, Trybulec B et al. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1363–1367.
6. Fielding JW, Magliato HJ. Subtrochanteric fractures. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122:555–560.
7. Nieves JW, Cosman F. Atypical Subtrochanteric and Femoral Shaft Fractures and Possible Association with Bisphosphonates. *Curr Osteoporosis Rep* 2010; 8:34–39.
8. Ekstrom W, Nemeth G, Samnegard E, et al. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury* 2009; 40:371–376.
9. Czerwinski E. Atypical subtrochanteric fractures after long-term bisphosphonate therapy. *Polish Journal of Endocrinology* 2011; 62:84–87.
10. Goh SK, Yank KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, Howe TS. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89:349–353.
11. Schmidt A, Rutledge SJ, Endo N, et al. Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:3068–3073.
12. Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996; 19:281–290.
13. Nevasier AS, Lane JM, Lenart BA, et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008, 22:346–350.
14. Lenart BA, Nevasier AS, Lyman S, et al. Association of low energy femoral fractures with bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporosis Int* 2009, 20(8): 1353–62.
15. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761–1771.
16. Visekruna M, Wilson D, and McKiernan FE: Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:2948–2952.
17. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, et al.: Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009, 32:775–785.
18. Capeci CM, Tejwani NC: Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009, 91:2556–2561.
19. Shane E, Burr D, Ebeling PR, 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; 25:2267–2294.
20. Tilstone C. Drug safety update. *MRHA and CHM* 2; 2009; issue 8:8.

Texto em conformidade com as regras do novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, convertido pelo programa Lince (© 2010 - ILTEC).