

Esofagite Química e Ulcerações Esofágicas Associadas ao uso de Alendronato de Sódio

Esophageal Quimical and Ulceration Esophageal Associated to the use of Alendronate of Sodium

FABIANA GATTI DE MENEZES¹
SANDRINI TEREZINHA ANDRADE²
KARIN VICENTE GRECO³
JORGE WILLIAN LEANDRO NASCIMENTO⁴

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho enfoca o perfil do paciente que utiliza o alendronato de sódio e suas possíveis queixas. **Material e Métodos:** Aplicação de questionário estruturado para pacientes atendidos em farmácias com manipulação e drogarias, nas regiões de Santana e Guarulhos, São Paulo. Critérios de inclusão: uso de alendronato de sódio, ambos os sexos, 45 e 80 anos. Variáveis observadas: características demográficas, origem da prescrição, prescritor, padrões de uso e queixas dos pacientes. **Resultados:** Pacientes entre 60-70 anos de idade, sexo feminino, praticantes de alguma atividade física. 88% relatam seguir a posologia adequadamente, 13% apresentaram queixas como: azia (mais prevalente), dor de garganta ou dificuldade ao engolir, dor no estômago e gases. A dose mais comum de alendronato de sódio foi 70mg uma vez por semana. Grande parcela dos pacientes faz uso do medicamento há mais de um ano e de outros concomitantes: anti-inflamatórios (31%), analgésicos (25%), anti-hipertensivos (46%), hormônios (18%) entre outros. **Conclusão:** O uso incorreto do alendronato está relacionado com as reações adversas gástricas, pudemos observar que nem sempre o uso correto reduz a incidência de problemas esofágicos, portanto, tais queixas poderiam estar relacionadas ao fármaco em si.

DESCRIPTORIOS

Atenção farmacêutica. Farmacoepidemiologia. Alendronato.

SUMMARY

Objective: This study focuses on patients who utilized alendronate and its possible adverse effects. **Material and Methods:** A structured questionnaire was applied for patients treated in pharmacies and drugstores in the regions of Santana and Guarulhos, São Paulo. Inclusion criteria: Patients who utilized alendronate sodium from both genders that had an age between 45 and 80 years old. Variables: there were evaluated, demographic characteristics, source of prescription, prescribing, usage patterns and patient complaints. **Results:** The results shown patients between 60-70 years old, female who practices a physical activity. Additionally, 88% of the patients reported following a dose properly, 13% of them had complaints such as heartburn (more prevalent), sore throat or difficulty swallowing, stomach pain and gas. The most common dose of alendronate sodium was 70mg once a week. A large number of patients used the drug for over a year and they utilized other concomitant drug as: anti-inflammatory drugs (31%), analgesics (25%), antihypertensive (46%), hormones (18%) and others. **Conclusion:** The misuse of alendronate is related to the gastric side effects, there was observed that not always the correct use reduces the incidence of esophageal problems, so such complaints could be related to the drug itself.

DESCRIPTORS

Pharmaceutical Care. Pharmacoepidemiology. Alendronato

- 1 Professora e Pesquisadora-colaboradora do projeto EMMA, HU-USP, da Pós-graduação das Faculdades Oswaldo Cruz e do curso de graduação em Farmácia e Bioquímica, Departamento de Saúde, UNINOVE.
- 2 Aluna de Iniciação Científica da UNINOVE, curso de graduação em Farmácia e Bioquímica.
- 3 Farmacêutica, Pós-doutoranda, Pesquisadora-colaboradora do *William Harvey Institute*, Inglaterra.
- 4 Professor Doutor do Programa de Mestrado em Ciências da Reabilitação, UNINOVE.

Aosteoporose é uma condição caracterizada por redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura, resultando em fraturas após traumatismo mínimo. Os locais característicos de fraturas incluem os corpos vertebrais, a parte distal do rádio e a parte proximal do fêmur; todavia, os indivíduos com osteoporose apresentam fragilidade esquelética generalizada, sendo também comum a ocorrência de fraturas em outros locais, como costelas e ossos longos (DUQUES, ARAÚJO, AMORIM, (2001); SOUSA, SANTOS, MACHADO, 2005).

Dentre os medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose destaca-se o alendronato de sódio, um aminobifosfonato que atua como inibidor específico da reabsorção óssea, sendo administrado por via oral (GUELRUD, HERRERA, 1997; MACKAY *et al.*, 1998; DUQUES, ARAÚJO, AMORIM, (2001); FRAGA, BERTGES, GOLLNER, 2002).

Os aminobifosfonatos foram descritos há mais de 30 anos. Essas substâncias diminuem o “turn over” ósseo reduzindo particularmente a reabsorção óssea sem afetar a formação óssea nem a mineralização, a não ser quando administradas em altas doses (ANVISA, 2009). São fármacos derivados do pirofosfato, um inibidor natural da formação de cristais de fosfato de cálcio. Ao contrário do pirofosfato, que é rapidamente hidrolisado pelas fosfatases teciduais e tem meia-vida biológica curta, os aminobifosfonatos são biologicamente muito estáveis e resistentes à hidrólise enzimática (RUSSELL *et al.*, 2008).

Durante o tratamento, existem ações importantes que devem ser seguidas para assegurar o máximo benefício com o Alendronato de Sódio: ingestão com um copo cheio de água filtrada (não utilizar sucos, cafés, chás ou qualquer outro líquido), para que o medicamento seja conduzido diretamente ao estômago e assim reduzir o potencial de irritação esofagiana, com um intervalo de 30 minutos antes das principais refeições ou ingestão de qualquer outro medicamento; não deitar por pelo menos 30 minutos, após sua ingestão (KAPHRA, ROSE, 2006).

Assim como outros fosfonatos, o alendronato de sódio pode causar irritação na porção superior da mucosa gastrintestinal, e provocar esofagites nos mais variados graus de intensidade. Os pacientes que por algum motivo tenham um retardo no esvaziamento do esôfago estão mais suscetíveis a tais complicações (GUELRUD, HERRERA, 1997; GRAHAM, MALATY, GOODGAME, 1997; RIVERO, FRANCISCO, FRANCISCO, 1998; SING, ODZE, 1998; GRAHAM, MALATY, 1999; DUQUES, ARAÚJO, AMORIM, (2001);

FERNANDES, PIRES, GOUVÊA, 2002; SOUSA, SANTOS, MACHADO, 2005).

A esofagite induzida por drogas pode ser decorrente do contato prolongado do medicamento com a mucosa esofágica ou do modo de administração incorreto do medicamento que podem aumentar as chances de ocorrência de tais reações adversas (FERRARI, ANGELO, DOMINGUES, 1998; FERNANDES, PIRES, GOUVÊA, 2002; SOUSA, SANTOS, MACHADO, 2005).

Tendo em vista a possível relação entre lesões gástricas e o uso de alendronato de sódio, o presente estudo avaliou o perfil do paciente que utiliza o alendronato de sódio e suas possíveis queixas, uma vez que existem cuidados específicos para a administração do medicamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo, descritivo, do uso de alendronato e outros medicamentos em pacientes atendidos em x farmácias e drogarias localizadas na Região Norte e Grande São Paulo, São Paulo. Os critérios para inclusão dos pacientes foram: fazer uso de alendronato de sódio, ambos os sexos, idade entre 45 e 80 anos. Critérios para exclusão: pacientes menopáusicas.

Para coleta dos dados foi utilizado um questionário estruturado, validado, aplicado a 100 pacientes, obtidas as seguintes variáveis: características demográficas, origem da prescrição, prescritor, padrões de uso (tempo de tratamento, outros medicamentos, posologia, entendimento do tratamento) e queixas dos pacientes. Os dados foram analisados de forma descritiva através da média e frequência, tendo como ferramenta o programa Epi Info 6.4.

Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNINOVE.

RESULTADOS

Sobre as características demográficas da população, foi observado que: 70% pertence à Zona Norte da cidade de São Paulo, com idades variando entre 40 e 80 anos, com predomínio de pacientes entre 50 e 70 anos, a maioria do sexo feminino, praticantes de alguma atividade física (caminhada, bicicleta, natação, entre outros).

Observou-se que 88% dos entrevistados relatam seguir orientações de administração correta que poderia assegurar o benefício do medicamento e prevenir as possíveis reações adversas.

Dentre os pacientes entrevistados 12% relataram não seguir orientações de administração correta e a maioria apresentou queixas como: azia, dor na garganta e dificuldade ao engolir, dor no estômago, gases e dores musculares. Dos sintomas apresentados o que teve maior prevalência foi o sintoma de azia, como descrito na Figura 1.

Dos pacientes que relatam fazer uso do medicamento seguindo orientações de administração correta apenas 13% apresentaram queixas como: azia (80%), dor de garganta e dificuldade ao engolir (10%), dor no estômago (5%) e gases (5%). Dentre as queixas, novamente o sintoma de azia apresentou-se com maior prevalência.

Quanto à caracterização do consumo do medicamento alendronato de sódio foi possível observar que a especialidade médica que mais prescreve o medicamento é a ortopedia (45%), seguida pela

endocrinologia (23%) e ginecologia (20%). Tanto reumatologistas quanto clínicos gerais tiveram baixo número de prescrições (6% cada). E quanto a origem da prescrição observou-se que a maioria dos entrevistados frequênta convênio médico (57%), seguidos por médico particular (30%), e 11% provenientes de serviços públicos de saúde.

Grande parcela dos pacientes entrevistados faz uso do medicamento há mais de um ano, vide Figura 2. E associado concomitante a outros medicamentos como: antiinflamatórios (31%), analgésicos (25%), anti-hipertensivos (46%), hormônios (18%) e outros (14%).

Quanto à dose administrada pelos pacientes destacou-se o alendronato de sódio de 70mg que deve ser ingerido apenas uma vez por semana (74%), seguindo corretamente as instruções de uso para obter o máximo benefício do medicamento. A maioria dos entrevistados obteve melhorias com o medicamento como: diminuição da dor (70%), de fraturas ósseas (3%) que são decorrentes da osteoporose, sentiu-se com mais disposição (17%) e apenas 10% dos pacientes não tiveram melhorias evidentes até o término do estudo.

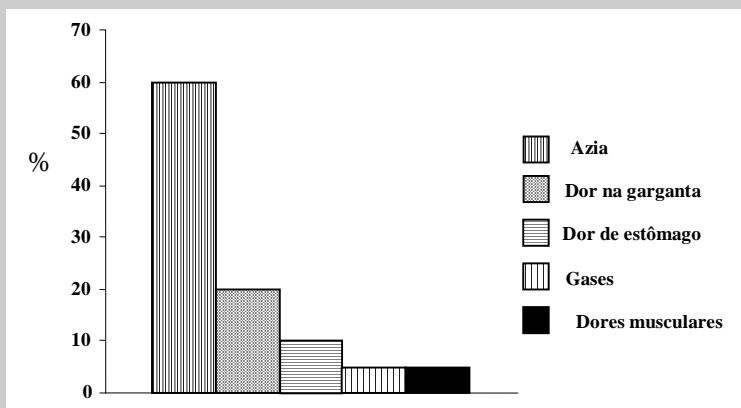


FIGURA 1: Principais queixas dos pacientes que não administram o medicamento conforme posologia, em drogarias e farmácias com manipulação das regiões Norte e Grande São Paulo, São Paulo - SP.

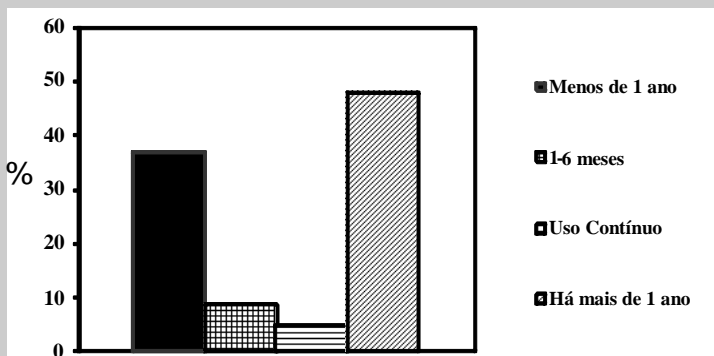


FIGURA 2: O consumo de alendronato de sódio conforme o tempo de uso do medicamento

DISCUSSÃO

A osteoporose é um problema de saúde pública com alta incidência na população feminina. Atualmente o mercado farmacêutico para esta enfermidade contribui com uma gama de medicamentos, mas além da medicação é importante associar uma alimentação específica e exercícios físicos. Entre esses medicamentos há o alendronato de sódio que apresentou eficácia considerável no tratamento da osteoporose, porém apresenta vários efeitos adversos gastrointestinais, os quais podem ser prevenidos ao seguir a posologia corretamente (GÁRZON, 1999).

No presente estudo observou-se que dos 100 pacientes entrevistados 88% relataram seguir orientações de administração correta, dentre eles ainda há queixas de reações adversas. E entre os que não seguem orientações de administração correta a maioria apresentou queixas.

Estes dados sugerem maior probabilidade do aparecimento de tais efeitos adversos gastrointestinais em pacientes que não seguem as instruções de uso corretamente, e corroboram os dados relatados por GÁRZON (1999). Mas, entre os que seguem corretamente é possível o relato de queixas, fato este que nos mostra que a reação adversa pode não ser exclusiva consequência do modo de administração e sim estar relacionada à farmacologia do princípio ativo. A úlcera esofágica induzida por medicamentos tem sido descrita há muitos anos, mais de 30 fármacos podem causar danos a mucosa esofágica, entre eles, alguns antibióticos e antiinflamatórios não esteróides (AINEs) são os agentes mais nocivos para a mucosa do esôfago; sendo que o alendronato de sódio destaca-se entre os agentes agressores (RIVERO, FRANCISCO, FRANCISCO, 1998).

MACKAY *et al.*, (1998) em estudo com 1523 pacientes que apresentavam sintomas associados ao uso de alendronato responsáveis a descontinuação do tratamento foram: dispepsia, náuseas, vômitos e dor abdominal, mesmo com a orientação da posologia alguns dos pacientes apresentaram complicações como subestenose esofágica e ulceração.

O presente estudo permite observar que apesar dos pacientes estarem sendo orientados quanto ao uso correto, estes sintomas gástricos surgiram, observamos então, que estes dados confirmam os resultados obtidos por MACKAY *et al.*, (1998). Temos duas situações: as reações adversas surgem independentemente da

administração ou os pacientes não estão relatando suas queixas como deveriam?

Segundo SOUSA, SANTOS, MACHADO, (2005) o alendronato de sódio pode causar irritação da mucosa do trato gastrointestinal superior e provocar esofagites nos mais variados graus de intensidade, também observado por FERNANDES, PIRES, GOUVÊA, (2002). Diversos estudos tem sido realizados em animais e seres humanos, com intuito de observar as ações desta substância sobre a mucosa do trato gastrointestinal (esôfago, estômago e duodeno) e FERRARI, ANGELO, DOMINGUES (1998) alertam para a necessidade de investigação diagnostica e retirada da droga em pacientes em uso de alendronato que desenvolveram queixas.

Conforme os resultados obtidos foi possível observar a importância da compreensão das instruções de uso do alendronato, caso contrário estas reações podem ocorrer especialmente se os pacientes não administrarem o medicamento com a quantidade recomendada de água e/ou se deitarem menos de 30 minutos após a ingestão ou antes da primeira refeição do dia.

A maioria dos pacientes que fazem uso do medicamento é composta por homens, mulheres pós-menopáusicas, acima dos 50 anos de idade, que fazem uso concomitante de outros medicamentos por via oral, podendo ser um fator interferente no tratamento com alendronato de sódio. A administração conjunta de alendronato e antiinflamatórios não hormonais pode causar aumento do desconforto gastrointestinal. Por essas razões, deve-se esperar pelo menos 30 minutos para tomar alguma outra medicação.

As reações adversas esofágicas podem piorar se os pacientes continuarem a administrar o medicamento após o desenvolvimento dos sintomas que são sugestivos de irritação esofágica, onde será preciso interromper imediatamente o tratamento e procurar auxílio médico. Os pacientes que fazem uso correto do alendronato de sódio também relatam distúrbios gástricos. Apesar de fortes evidências na literatura que relacionam o uso incorreto com as reações adversas gástricas, podemos observar em nosso estudo que nem sempre o uso correto reduz a incidência de problemas gástricos. Portanto, surge a dúvida se os eventos apresentados com uso do alendronato estão relacionados com o modo de uso incorreto ou são efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. DUQUES P, ARAÚJO RSA, AMORIM WPD. Ulceração de anastomose esôfago-entérica causada por alendronato. *Arquivos de Gastroenterologia*, 38(2):129-131, 2001.
2. FERRARI J, ANGELO P, DOMINGUES SHT. Esophageal ulcer and alendronate. *São Paulo Medical Journal/ Associação Paulista de Medicina*, 116(6):1882-1884, 1998.
3. FERNANDES PA, PIRES MS, GOUVÊA AP. Esofagite ulcerativa associada ao uso de alendronato de sódio: achados histopatológicos e endoscópicos. *Arquivos de Gastroenterologia*, 39(3):173-176, 2002.
4. FRAGA RO, BERTGES LC, GOLLNER AM. Efeitos do alendronato de sódio sobre a mucosa gástrica: Estudo experimental em ratas. *Arquivos de Gastroenterologia e endoscopia digestiva*, 21(6):243-248, 2002.
5. GARZON LF. Efectos Gastrointestinales del alendronato: Relación entre los estudios clínicos y la práctica clínica. *Tribuna Médica*, 99(1):46-52, 1999.
6. GRAHAM DY, MALATY HM, GOODGAME R. Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs - comparison of alendronate and aspirin. *American Journal of Gastroenterology*, 92:1322-1325, 1997.
7. GRAHAM DY, MALATY HM. Alendronate gastric ulcers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13:515-519, 1999.
8. GUELRUD M, HERRERA I. Ulceras esofágicas producidas por la ingesta del alendronato. *Gastroenterologia e endoscopia digestiva*, 51(4): 285-287, 1997.
9. RUSSELL RG, WATTS NB, EBETINO FH, ROGERS MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*, 19(6):733-759, 2008.
10. KHAPRA AP, ROSE S. Drug injury in the upper gastrointestinal tract: effects of alendronate. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 16(1):99-110, 2006.
11. MACKAY FJ, WILTON LV, PEARCE GL, FREEMANTLE SN, MANN RD. United Kingdom experience with alendronate and o esophageal reactions. *The British Journal of General Practice*, 48:(s.n)429, 1998.
12. RIVERO M, FRANCISCO LA, FRANCISCO A. Úlcera esofágica inducida por medicamentos. *GEN.Sociedad Venezolana de Gastroenterologia*, 9(1):21-26, 1998.
13. SING SP; ODZE RD. Multinucleated epithelial giant cell changes in esophagitis: A clinicopathologic study of 14 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 22:93-9, 1998.
14. SOUSA CDC, SANTOS OF, MACHADO SM. Úlcera do esôfago relacionada ao alendronato de sódio. *Gastroenterologia e endoscopiadigestiva*; 21(3):123-126, 2005.

Correspondência

Rua Adolfo Pinto, 109, Barra Funda,
São Paulo - São Paulo - Brasil
01156-050

E-mail

fabiana.gatti@uninove.br.