

O uso do alendronato de sódio na osteoporose

The use of alendronate sodium in osteoporosis (review)

Mychael Pereira Cordeiro^{1,2}; Filipe Abdalla dos Reis^{2,3,4}; Gabriel Bogalho Nogueira⁵; Carlos Alberto Giglio⁶; Paulo de Tarso Camillo de Carvalho⁴; Ana Carulina Guimarães Belchior³

¹ Fisioterapeuta Especialista em Fisioterapia Musculoesquelética – UNAERP.

² Fisioterapeuta da Equipe Fisio&Sport – Campo Grande/MS.

³ Professor Mestre do curso de Fisioterapia – UNIDERP - Campo Grande/MS.

⁴ Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da região Centro-Oeste – UFMS, Campo Grande/MS.

⁵ Professor Especialista do curso de Fisioterapia – UNAES/Anhanguera, Campo Grande MS – Fisioterapeuta Equipe FISIO&SPORT – Campo Grande/MS.

⁶ Professor Doutor do curso de Pós-Graduação em Fisioterapia – UNAERP, Ribeirão Preto/SP.

Endereço para correspondência

Mychael Pereira Cordeiro

R. Roberto Langaro, 46, Bonança

70092-113 – Campo Grande – MS [Brasil]

ftmychael_cordeiro@hotmail.com – www.fisiosportms.com.br

Resumo

A osteoporose é uma doença sistêmica progressiva, caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, que resulta em uma fragilidade óssea. Entre o arsenal de drogas disponíveis para seu tratamento está o alendronato de sódio, um fármaco pertencente a um grupo de bisfosfonatos, qualificado como um potente inibidor específico da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Buscou-se, por meio deste estudo, verificar os efeitos do alendronato de sódio nos pacientes com osteoporose. Para isso, realizou-se uma revisão bibliográfica, utilizando livros-texto e artigos científicos das bases de dados Medline, Bireme, Pubmed, Lilacs, Scielo e Cochrane. Constatou-se que o alendronato de sódio é considerado agente terapêutico tanto para prevenção quanto para tratamento de osteoporose em homens e mulheres.

Descritores: Alendronato de sódio; Bisfosfonatos; Osteoporose.

Abstract

Osteoporosis is a gradual and systemic disease characterized by reduction of the bone mass and deterioration of the microarchitecture, resulting in bone fragility. The sodium alendronate is a drug of a biphosphonate class, being a powerful inhibitor specific of the bone reabsorption mediated by osteoclasts. The study aimed to verify the effects of the sodium alendronate in patients with osteoporosis. To reach this purpose, it was executed a literature review using a related bibliography and scientific articles of Medline, Bireme, Pubmed, Lilacs, Scielo and Cochrane databases. Through this study, it was verified that the sodium alendronate is considered a therapeutic agent for prevention and treatment of osteoporosis in men and women.

Key words: Biphosphonate; Osteoporosis; Sodium alendronate.

Introdução

A osteoporose é uma desordem metabólica do tecido ósseo, caracterizada pela diminuição da massa e redução da densidade e acompanhada por danos na microarquitetura, o que aumenta os riscos de fratura¹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 1/3 das mulheres brancas acima de 65 anos e, especialmente após a menopausa, é portador da osteoporose. Entretanto, estima-se que um homem branco com 60 anos tenha 25% de probabilidade de sofrer uma fratura osteoporótica².

Fisiologicamente, no osso, são depositados, de maneira contínua, osteoblastos absorvidos nos locais em que estão ativos. Na osteoporose, há desproporção entre atividade osteoblástica e osteoclástica, com predomínio da osteoclástica³.

O aumento da proporção de idosos na população mundial possibilitará, em futuro próximo, a elevação da incidência de osteoporose e os custos de saúde relacionados a seu tratamento⁴.

A escolha terapêutica para o tratamento da osteoporose deve sempre combinar um agente antirreabsortivo e medidas não farmacológicas, tais como programas de exercícios físicos e consumo adequado de cálcio, preferencialmente na dieta^{5,6}.

Como agente terapêutico para o tratamento da osteoporose em homens e mulheres, deve-se considerar o alendronato de sódio, fármaco pertencente a um grupo de compostos denominado bisfosfonato. Os bisfosfonatos são análogos sintéticos ao pirofosfato, potente inibidor da reabsorção óssea por osteoclastos, e aumentam a formação óssea⁷. Ambos possuem, em comum, dois grupos fosfóricos em sua estrutura molecular, vinculados à matriz óssea humana e com capacidade de inibir sua reabsorção. Por essa razão, são amplamente utilizados no tratamento de desordens relacionadas ao tecido ósseo, como é o caso da osteoporose⁸.

O alendronato de sódio é um potente inibidor específico da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. O mecanismo de ação dos bisfosfonados pode estar relacionado à capacidade

de fixação na matriz óssea, sendo assimilados pelos osteoclastos para, em seguida, inibir sua ação; por isso, é indicado tanto para a prevenção quanto para o tratamento da osteoporose⁹. Por possuir grande afinidade com a matriz óssea, aproximadamente 50% da dose absorvida permanece fixa no osso, sendo eliminada lentamente – possui uma meia vida de até 10 anos no homem – pela urina, não sofrendo nenhuma metabolização aparente^{10,11}.

O alendronato de sódio é fabricado por diversas indústrias e está disponível no mercado brasileiro em várias especialidades farmacêuticas, podendo, inclusive, ser preparado como medicamento magistral¹². No Brasil, esse fármaco encontra-se disponível para administração oral, em comprimidos de alendronato monossódico, na forma tri-hidratada ou não, com doses de 5, 10 e 70 mg de ácido alendrônico por comprimido. Há também o medicamento genérico (comprimidos de alendronato de sódio 10mg), fabricado pela empresa Biossintética, uma formulação registrada na forma de solução oral, e outra, de cápsulas de gelatina mole¹³.

Metodologia

Este estudo foi realizado de fevereiro a junho 2008, no curso de pós-graduação em Fisioterapia musculoesquelética da Universidade de Ribeirão Preto (Unaerp). Para isso, fez-se uma revisão bibliográfica sobre osteoporose, contextualizada como doença esquelética sistêmica e uma de suas modalidades de tratamento, enfatizando-se o alendronato de sódio.

Para tanto, foram analisados 30 artigos científicos, 8 publicações científicas, 2 periódicos e 1 livro. Nessa revisão, utilizaram-se artigos científicos das bases de dados Medline, Bireme, Pubmed, Lilacs, Scielo e Cochrane. As seguintes palavras-chave foram utilizadas para pesquisa: osteoporose, alendronato de sódio, bisfosfonato, cruzadas entre si de acordo com as necessidades do estudo.

A pesquisa compreendeu o período de 1991 a 2008, sendo utilizada a literatura nacional (brasileira) e a inglesa, além de uma referência publicada no Panamá.

Revisão de literatura

Libre¹⁴ e Murillo relataram que o alendronato de sódio foi aprovado, no início de 1995, pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa, e, em 1996, para prevenção e tratamento de pacientes osteopênicos.

Os bisfosfonatos são medicamentos novos e representam a esperança e a possibilidade de tratamento para osteoporose, principalmente o alendronato de sódio, que faz parte da segunda geração dos bisfosfonatos e se caracteriza como inibidor da reabsorção óssea, com efeitos colaterais menores do que os bisfosfonatos de primeira geração¹⁵. Além disso, seu uso terapêutico gera uma grande expectativa, pois inibe a formação óssea.

Lin et al.¹⁶ descreveram que os bisfosfonatos, além do papel de inibir a reabsorção osteoclástica do osso, promovem a proliferação dos osteoblastos e da maturação.

Owens et al.¹⁷ demonstraram que o alendronato não afetava o número de osteoclastos de ratos *in vitro*, porém reduzia sua atividade ante determinada concentração na presença de osteoblastos.

Na ausência de osteoblastos, a concentração necessária para redução da atividade dos osteoclastos era maior, sugerindo que o mecanismo de ação dos bisfosfonatos também se dá pela inibição da ativação tanto dos osteoclastos quanto dos osteoblastos¹⁸.

Os bisfosfonatos são análogos aos pirofosfatos e exercem sua ação antirreabsortiva, não só na diferenciação e na replicação de pré-osteoclastos, mas também na requisição e na atividade de osteoclastos (OC), além de provocarem a apoptose dessas células pela diminuição de seu tempo de ação. Os bisfosfonatos, portanto, agem

não só na atividade, mas também no número dos osteoclastos¹⁹.

Benford et al.²⁰ descreveram que os bisfosfonatos contendo nitrogênio, como o alendronato, causam apoptose de osteoclastos nos coelhos. Nesse tipo de apoptose estão envolvidas trocas morfológicas, perda da membrana mitocondrial, e, na ativação de proteases caspase-3, a capacidade de clivar substratos peptídicos.

Fournier et al.²¹ relataram que células tratadas com bisfosfonatos tiveram decréscimo da proliferação e aumento da taxa de apoptose.

Com a diminuição da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento como TGF- β e IGF-I e de outros peptídeos da matriz óssea²².

Rang et al.²³ demonstram que os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibir o recrutamento e promover a apoptose dos osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica.

Segundo Cortet²⁴, terapia combinada apresenta-se como recurso considerável para aumentar os efeitos terapêuticos em pacientes com doenças crônicas, tanto que frequentemente são utilizadas combinações de fármacos. Já na osteoporose, poucos dados estão disponíveis sobre regimes de combinação de fármacos²⁵.

A combinação de um bisfosfonato com a terapia de substituição hormonal pode parecer sem importância, pois esses dois tratamentos têm mecanismos de ação similares sobre o osso. No entanto, o sítio de ação não é o mesmo²⁴.

Um estudo da combinação do alendronato com o estrógeno em mulheres, por um período de um ano, constatou ganho ósseo significativo²⁶.

Bone et al.²⁷ verificaram que o tratamento simultâneo de alendronato com estrogênio foi mais efetivo do que com as duas substâncias isoladas, após dois anos de terapia. Observa-se um ganho em densidade mineral óssea de 8,3% versus 6%, respectivamente.

Pinto et al.²⁸, por sua vez, descreveram as associações utilizadas – alendronato + atorvastatina, alendronato + ipriflavona e atorvastatina + ipriflavona – que causaram ganho em densi-

dade mineral óssea estatisticamente significativa, porém com valores de até 95,99%.

O alendronato, além do seu efeito antirreabsortivo mais potente, pode ser usado de forma contínua, pois a dose antirreabsortiva é muito inferior, o que provoca alterações de mineralização.

Os bisfosfonatos são pouco absorvidos pelo intestino, daí a necessidade de usá-los em jejum, acompanhados apenas por água, e de fazer um intervalo de 40 a 60 minutos entre sua ingestão e a primeira refeição. Após a absorção, depositam-se rapidamente nos ossos ou são eliminados pela urina¹⁹.

Parfitt¹⁰ descreve que o alendronato é pouco absorvido pelo intestino após administração oral, possuindo biodisponibilidade de apenas 0,4 a 0,7%; além disso, sua absorção é prejudicada quando administrado concomitantemente com alimentos, sendo reduzida por produtos que contenham cátions polivalentes, tais como cálcio, magnésio e alumínio, geralmente presentes em complementos alimentares, repositores e antiácidos.

Fosamax²⁹ relata também que os bisfosfonatos são, por natureza, pobremente absorvidos quando administrados via oral. Ensaios clínicos realizados demonstraram que, mesmo após jejum de duas horas, seu perfil de absorção oral era significativamente prejudicado, sendo necessário jejum de, no mínimo, 8 horas ou, mais além, de sua manutenção por, pelo menos, 30 minutos para que sua absorção e seus efeitos sejam os esperados. A presença de comida e de outras substâncias (além da água) reduz a biodisponibilidade dos bisfosfonatos.

Rang et al.²³ descrevem que cerca de 50% da dose administrada acumula-se em locais de mineralização óssea, permanecendo nesses sítios por meses ou anos, até ocorrer a reabsorção. O fármaco, quando administrado por via oral, sofre pouca absorção, sendo ainda afetado pela alimentação, particularmente pelo leite. Uma vez livre no plasma, é excretado, em sua forma inalterada, pelo rim.

Liberman et al.⁷ realizaram um trabalho, empregando alendronato em mulheres pós-menopausa, durante um período de três anos.

Verificou-se um aumento de 8,8% da densidade mineral óssea na coluna lombar, e de 5,9%, no colo do fêmur, não havendo perda na densidade dos ossos do antebraço. Além disso, observou-se que os marcadores bioquímicos de reabsorção óssea atingiram sua redução máxima em dois meses, e os de formação óssea, em seis meses.

Glorieux et al.³⁰ dizem que toda terapêutica para osteoporose deve ser empregada, no mínimo, por três anos. A interrupção do tratamento tem mostrado que níveis dos marcadores de reabsorção voltam aos valores iniciais, após seis e nove meses.

Torino et al.³¹, em um estudo, mostraram que os benefícios adquiridos com o alendronato de sódio persistem por tempo prolongado – atualmente com sete anos de acompanhamento, revelou ganho médio de 11,4% na coluna lombar. Após 18 meses, a Densidade Mineral Óssea (BMD) aumentou 0,8% ao ano e, depois de algum tempo de uso, os pacientes que interromperam a medicação deixaram de perder massa óssea de forma mais acelerada. Este é o estudo com bisfosfonatos mais prolongado de que se tem notícia.

Embora faltem evidências sobre o tempo ideal de tratamento com alendronato, considerou-se que o período seria de cinco anos de tratamento ou a utilização contínua, pois com a suspensão do fármaco, pode ocorrer uma lenta perda de massa óssea^{32,33}. declarou que não há eficácia comprovada antes de sete anos de tratamento.

Segundo McClung³⁴, a duração apropriada do tratamento é ditada pela efetividade do uso contínuo comparada ao que ocorre quando a administração é interrompida. A terapia continuada parece justificada para pacientes sob alto risco de fratura. Nenhuma diminuição do efeito foi demonstrada em intervalos de 10 anos de administração. Liberman et al.⁷ estudaram o uso de alendronato de sódio, em diversas doses, em 994 mulheres pós-menopausa, na idade entre 45 e 80 anos, com baixa BMD (- 2,5 T-escore), demonstrando redução de 21% das fraturas vertebrais.

Cranney et al.³⁵ mostraram que o medicamento é eficaz também na prevenção e no tratamento da perda óssea mineral da coluna

vertebral lombar induzida pelo uso crônico de corticosteroides e na redução de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres com osteoporose após a menopausa.

Hosking³⁶ utilizou o alendronato em doses de 5mg/dia, em mulheres pós-menopausa, e verificou que houve aumento da densidade óssea em coluna e fêmur pouco inferior à medicação TRH (estrógeno + progesterona).

Leite¹⁹ descreve que o alendronato é administrado na dose de 10mg por dia, devendo associar administração de 500mg de cálcio elementar, preferencialmente ao jantar.

Pols et al.³⁷ em um estudo mostraram que a administração de 10mg de alendronato/dia durante um ano produziu aumento de 5% da massa óssea dos corpos vertebrais, e de 2,3%, no colo femoral, além de proporcionar uma redução de 47% na incidência de fraturas não-vertebrais.

Recentemente, foi lançado no mercado o alendronato na dose de 70mg, que pode ser ingerido uma vez por semana. Trata-se de uma boa opção para melhorar a adesão ao tratamento (com resultados iniciais semelhantes aos observados com a dose de 10mg)³⁸.

Machado et al.³⁹, em um estudo com o uso de alendronato de sódio para a reparação óssea de 36 ratas ovariectomizadas, descreveram que sua ação é dose-dependente para o processo de remodelação.

Camargo et al.⁴⁰ descreveram o uso do alendronato em doses orais de 10mg (uso diário) ou de 70mg (uma vez por semana), com algumas recomendações necessárias aos pacientes, que incluíam a ingestão do medicamento, em jejum, por um período mínimo de 30 minutos e permanência em posição ortostática nesse mesmo intervalo. Nesse mesmo trabalho, observou-se, com relação à prescrição das doses, que 90,6% dos clínicos preferem a apresentação de 70mg. A preferência pela dose semanal foi justificada por ser mais cômoda para o paciente, pela facilidade de administrá-la associada à adesão ao tratamento e à menor ocorrência de

efeitos colaterais no trato gastrointestinal, além do baixo custo da medicação.

Marcus et al.⁹ afirmam que o alendronato possui a vantagem de não inibir acentuadamente a mineralização óssea, embora dificulte sua reabsorção; por isso, não apresenta o mesmo risco de desenvolvimento de osteomalácia, no caso de tratamento prolongado com outro bisfosfonato.

Parfitt¹⁰ e DEF¹¹ mostraram que o alendronato pode gerar algumas reações adversas como hipocalcemia e irritação do trato digestivo superior (esofágica), que podem ser minimizadas pelo consumo concomitante de água, mantendo-se o paciente em posição ereta.

Glorieux³⁰ relata que os efeitos adversos do alendronato são gastrointestinais, tendo sido descrita esofagite erosiva, que, geralmente, aparece cerca de um mês após o início do tratamento. Para diminuir o risco de esofagite, a paciente não deve deitar-se depois da ingestão do medicamento. Problemas no sistema gastrointestinal superior (acalasia, estreitamento esofágico) são contra-indicações absolutas ao seu uso, e doença de refluxo gastroesofágico, relativa.

Schnitzer et al.³⁸ descrevem, baixos índices de efeitos colaterais (3% de casos de esofagite), em um extenso estudo realizado com 4.432 mulheres pós-menopausa, entre 54 e 81 anos, utilizando dose diária de 10mg por um período de três anos.

Fernandes et al.⁴⁰, em um estudo com pacientes de 64 a 84 anos, em tratamento da osteoporose com o alendronato de sódio, e submetidos a endoscopia digestiva e biópsia esofágica para verificar a vinculação da esofagite ulcerativa com o alendronato de sódio, concluíram que esse processo somente está associado com o uso incorreto do medicamento.

Rang²³ e Camargo et al.⁴¹ apresentam os efeitos adversos conhecidos dos bisfosfonatos como distúrbios gastrintestinais, que podem ser graves: úlcera péptica e, ocasionalmente, dor óssea. O alendronato também foi relacionado a quadros de esofagite.

Conclusão

A osteoporose desperta interesse dos profissionais da área da saúde, em razão do grande número de portadores da disfunção na população mundial, principalmente em relação às formas de prevenção e tratamento.

Por meio dessa revisão, podemos detalhar o uso do alendronato de sódio em portadores de osteoporose, seus efeitos clínicos e a atuação do fármaco tanto na prevenção quanto no tratamento dos pacientes.

Nesta pesquisa, observou-se que o alendronato de sódio, utilizado de forma isolada ou associado a terapias combinadas, promove redução na sintomatologia da osteoporose, sendo, por isso, indicado para sua prevenção e tratamento.

Referências

- Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet*. 1993;341:801-5.
- World Health Organization: assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a who study group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843.
- Lane JM. Diagnosis and management of orthopaedic problems commonly found in women: osteoporosis. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 65 Annual Meeting. New Orleans. 1998.
- Marcus R, Wong M, Heath H, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev*. 2002;23(1):16-37.
- NIH, National Institute of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consensus Statement*. 2000;17(1):1- 45.
- Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *Bras Med J*. 2003;327:89-95.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in post menopausal osteoporosis. The alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995;23:143-43.
- Ribeiro AF, Volpato NM. Alendronato de sódio: metodologias para análise quantitativa. *Quim Nova*. 2005;28(5):852-8.
- Marcus RAS, Hardaman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. *Farmacológicas da terapêutica* eds. 9ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 1996; cap. 61.
- Parfitt K. *The complete drug reference*. 32ª ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
- DEF 2000/01. *Dicionário de especialidades farmacêuticas*. 29ª ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas; 2000.
- DEF. *Dicionário de especialidades farmacêuticas 2003/2004*. 32ª ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas; 2004.
- Consulta remédios. [acesso em abr. 2008]. Disponível em: <http://www.consultaremedios.com.br>.
- Libre RS, Murillo K. Estudio comparativo en mujeres post menopausicas con osteoporosis. *Rev Med Panamá*. 1998;23:34-8.
- Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1):97-106.
- Lin JH, Duggan DE, Chen IW, Ellsworth RL. Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic biphosphonate, in laboratory animals. *Drug Metab Dispos*. 1991;19(5):926-32.
- Owens JM, Fuller K, Chambers TJ. Osteoclast activation: potent inhibition by the bisphosphonate alendronate thorough a nonresorptive mechanism. *J Cell Physiol*. 1997;72:79-86.
- Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:375-88.
- Leite MO. Tratamento da osteoporose pós-menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(6).
- Benford H, McGowan NWA, Helfrich MH, Nutall ME, Roger MJ. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3-activity in apoptotic osteoclast *in vitro*. *Bone*. 2001;28(5):465-73.
- Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res*. 2002;62:6538-44.

22. Santini D, Vespasiani GU, Vicenzi B, Picardi A, Vazaturo F, La Cesa A et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol*. 2003;14:1468-76.
23. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Morre PK. *Farmacologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
24. Cortet B. Combination therapy for osteoporosis. *J.B. Spin*. 2004;71:363-4.
25. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, Ettinger MP, Moffett AH, Baylink DJ. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 1890-7.
26. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3076-81.
27. Bone HG, Greenspan SL, Mckeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:720-6.
28. Pinto AS, Oliveira TT, Del Carlo RJ, Nagem TJ, Fonseca CC, Moraes GH, Junior DB, Cardoso CA. Efeitos de tratamento combinado de alendronato de sódio, atorvastatina cálcica e ipriflavona na osteoporose induzida com dexametasona em ratas. *Rev Bras Cienc Farmac*. 2006;42(1).
29. Fosamax Prescribing Information. Physicians desk reference, 55ª ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co. 2001: 1930-6.
30. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339:947-52.
31. Torino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez JA, Menkes CJ, Wasnich RD et al. Skeletal benefits of alendronate: 7 year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III osteoporosis treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3109-15.
32. American Association of Clinical Endocrinologists –AACE . 2001 Medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2001;7(4):293.
33. Lubianca JN. Fármacos para tratamento de osteoporose pós-menopausa. In: Ministério da Saúde. ANVISA. Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente. Rio de Janeiro: ENSP; 2002.
34. McClung M. Bisphosphonates. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):735-44.
35. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannous A. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2).
36. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med*. 1998;338:485-92.
37. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* . 1999;9:461-8.
38. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel DM. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)*. 2000;12:1-12.
39. Machado CM, Brandão AA, Arisawa EA, Rocha, RF. Avaliação da ação do alendronato sódico sobre a reparação óssea na ausência dos hormônios ovarianos. *Cienc Odontol Bras*. 2006;9(3):6-12.
40. Fernandes PA, Pires MS, Gouvêa AP. Esofagite ulcerativa associada ao uso do alendronato de sódio: achados histopatológicos e endoscópicos. *Arq Gastroentero*. 2001;39(3).
41. Camargo EP, Mimoso M, Lopes LC. Caracterização do uso de alendronato de sódio no tratamento de osteoporose por clínicos da rede privada de duas cidades do interior de São Paulo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2007;28(1):77-83.



