

Utilização de medicamentos que induzem osteoporose ou fratura em idosos com mieloma múltiplo: estudo transversal

Mariany Lara ROSA¹ , Cristiane Menezes DE PÁDUA¹ , Taisa Lopes MACHADO¹ , Paula Lana de DRUMMOND² ,
Lívia Pena SILVEIRA¹ , Jéssica Soares MALTA¹ , Adriano Max REIS¹ 

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil; ²Fundação Ezequiel Dias, MG, Brasil

Autor correspondente: Rosa ML mariany.al@hotmail.com

Submetido em: 09-02-2023 Reapresentado em: 15-05-2023 Aceito em: 26-05-2023

Revisão por pares: revisor cego e Flávia Campos Barcelos

Resumo

Objetivo: descrever a frequência de utilização de medicamentos que induzem osteoporose ou fratura (MOF) em idosos com mieloma múltiplo (MM) e avaliar os fatores associados. **Métodos:** estudo transversal, desenvolvido com pacientes em tratamento de MM em três cenários: um hospital público de ensino, um serviço privado ambulatorial de onco-hematologia um hospital público, referência em oncologia. Os dados foram coletados entre abril de 2019 a março de 2020 por meio de entrevistas face a face e revisão de prontuários dos pacientes. A variável dependente foi o uso de MOF, que foram identificados em estudos previamente realizados a partir de duas bases de dados de farmacovigilância: Vigibase da Organização Mundial de Saúde e na *Japanese Adverse Drug Event Report* (JADER), que calcularam o *reporting odds ratio* (ROR) de osteoporose ou fratura para os medicamentos. Os medicamentos foram classificados segundo o nível 4 da sistemática da *Anatomical Therapeutic Chemistry*- ATC. Os fatores associados ao uso de MOF em pacientes com MM incluídos no estudo foram determinados por regressão logística múltipla. **Resultados:** foram incluídos 153 idosos (≥ 60 anos), com mediana de idade de 70,9 anos, predomínio do sexo feminino (54,2%). A maioria dos idosos (56,9%) foi atendida no serviço de saúde privado. A comorbidade mais encontrada foi hipertensão arterial (67,3%) seguida por diabetes mellitus (28,8%). Identificou-se que 73,2% dos idosos faziam uso de pelo menos um MOF. Os MOF mais frequentes foram os inibidores da bomba de prótons (IBPs) (29,2%), sulfonamidas (13,9%) seguidos por medicamentos relacionados a benzodiazepínicos (11,9%) e outros opioides (10,4%). Os idosos que utilizaram MOF apresentaram as seguintes características: idade até 70 anos, sexo feminino, renda de até três salários, escolaridade alta (ensino médio ou superior), multimorbidade, hipertensão arterial e polifarmácia. Na análise multivariada, obteve-se associação independente e positiva entre uso de MOF e polifarmácia, MOF e escolaridade alta. **Conclusão:** a frequência de utilização de MOF pelos idosos estudados foi elevada e associada de forma positiva e independente com polifarmácia e alta escolaridade. As classes ATC dos MOF com maior frequência de utilização foram: IBP, diuréticos de alça (sulfonamidas), medicamentos relacionados a benzodiazepínicos e opioides.

Palavras-chave: reações adversas a medicamentos, osteoporose, fratura, idoso, mieloma múltiplo.

Use of drugs that induce osteoporosis or fracture in older adult with myeloma multiple: cross-sectional study

Abstract

Objective: to describe the frequency of use of medications that induce osteoporosis or fracture (MOF) by old adult with multiple myeloma and evaluate associated factors. **Methods:** cross-sectional study, developed in three settings: a public teaching hospital, a private outpatient onco-hematology service, a public hospital, reference in oncology. Data were collected between April 2019 and March 2020 by means of face-to-face interviews and review of patients' medical records. The dependent variable was the use of MOF. The drugs were identified in pharmacovigilance studies conducted from the Japanese database of adverse drug event reports and the World Health Organization's Vigibase that calculated the reporting odds ratio (ROR) of osteoporosis or fracture for the drugs. Factors associated with MOF by patients of study use were determined by multiple logistic regression. The drugs were classified by the fourth level of Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. **Results:** 153 older adult (≥ 60 years) were included, with a median age of 70.9 years, female predominance (54.2%), and 73.2% of the older adult were using at least one MOF. Most of the older adult (56.9%) were seen in the private health service. The most common comorbidity was hypertension (67.3%), followed by diabetes mellitus (28.8%). The most frequent MOF were proton pump inhibitors (PPIs) (29.2%) and sulfonamides (13.9%) followed by benzodiazepine related drugs (11.9%) and other opioids (10.4%). The older adult who used MOF presented the following characteristics: age up to 70 years, female gender, income up to three salaries, high education (high school or higher), multimorbidity, hypertension and polypharmacy. In multivariate analysis, an independent and positive association was obtained between MOF use and polypharmacy, MOF and high education. **Conclusion:** the frequency of MOF use by the older adult studied was high and was positively and independently associated with polypharmacy and high education. The ATC classes of MOF with the highest frequency of use were: PPIs, high-ceiling diuretic (sulfonamides), benzodiazepines related drugs and other opioids.

Keywords: adverse drug reactions, osteoporosis, fracture, older adult, multiple myeloma.



Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais anormais na medula óssea¹. De acordo com as estatísticas mundiais, cerca de 86.000 novos casos de MM são diagnosticados por ano, representando 0,8% de incidência. Além disso, estima-se a ocorrência de 63.000 mortes por MM, representando 0,9% de óbitos por câncer e 10% dentre as neoplasias hematológicas². Dados do Painel Oncologia disponíveis no DATASUS mostram que entre 2013 e 2019, foram diagnosticados cerca de 2.600 casos de MM no Brasil e a que a incidência anual é estimada em 1,24 casos/100 mil habitantes, para ambos os sexos³. A mediana de idade dos pacientes no Brasil é 63 anos, variando de 18 a 100 anos, segundo o Observatório de Oncologia³. Já na Europa a mediana de idade ao diagnóstico é de 72 anos, refletindo que o MM é uma doença de idosos⁴.

Pacientes com MM geralmente apresentam hipercalcemia, anemia, lesão renal, risco aumentado de infecções e fratura patológica secundária à perda óssea osteolítica². O microambiente da medula óssea é um espaço propício a proliferação de células tumorais devido à ampla vascularização, a presença abundante de fatores de crescimento e a produção de prostaglandinas⁵.

No MM, mais de 80% dos pacientes recém-diagnosticados desenvolverão doença óssea detectável, em virtude da destruição óssea osteoclástica, redução da função dos osteoblastos e bloqueio da restauração óssea⁵. Esse desequilíbrio, concomitantemente à redução da densidade mineral óssea (DMO), comum da idade avançada e fatores relacionados ao tratamento, podem levar à osteoporose, que é caracterizada por risco elevado de fraturas, principalmente em idosos, embora esse risco possa ocorrer em qualquer idade⁶⁻⁷.

Atualmente, o arsenal terapêutico para tratamento do MM abrange esquemas de tratamento que devem priorizar associações de fármacos, podendo utilizar até quatro medicamentos: corticosteroides, agentes alquilantes, imunomoduladores, inibidores do proteassoma, inibidores de histona desacetilase e anticorpos monoclonais⁸. As opções de tratamento para pacientes com MM avançaram nas últimas décadas e contribuíram para prolongar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente⁸.

O corticosteroide é componente de diversos esquemas de tratamento do MM e seu uso prolongado induz à fratura e osteoporose^{5,8,9}. Nesse sentido, o uso dessa classe terapêutica em pacientes com MM merece atenção devido as alterações ósseas associadas à fisiopatologia da doença¹. O MM é prevalente em idosos, que frequentemente fazem uso de múltiplos medicamentos para tratar doenças crônicas não transmissíveis^{1,10}. A polifarmácia em pacientes com MM é relevante devido a necessidade de utilizar também medicamentos de diferentes classes terapêuticas para terapia de suporte ao tratamento antineoplásico^{1,3,4,5}.

As lesões relacionadas à doença óssea podem impactar na redução da qualidade de vida, no aumento dos custos de saúde, na diminuição da independência funcional, predispõe os idosos ao risco de fratura patológica, incapacidade, compressão da medula espinhal, dor óssea intensa e necessidade de intervenção cirúrgica, representando ameaças à segurança e ao bem-estar do paciente^{5,11,12}.

Aproximadamente 45% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam fratura no primeiro ano após o diagnóstico e 65% durante o curso da doença¹¹. Além disso, pacientes com MM que têm fratura patológica apresentam risco 20% maior de morte em dois anos quando comparados àqueles que não têm.

Esse tipo de lesão pode interferir na independência funcional, reduzindo a sobrevida do paciente¹¹⁻¹². Sendo assim, identificar fatores de risco modificáveis para fraturas e osteoporose, como o uso de medicamentos, contribuirá para melhorar a segurança do tratamento de pacientes como MM. O presente trabalho tem como objetivo descrever a frequência de utilização de MOF em idosos com mieloma múltiplo, assim como identificar os fatores associados a utilização desses medicamentos.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, desenvolvido em três cenários situados na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais: um hospital público de ensino, Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), um serviço privado ambulatorial de onco-hematologia e um hospital público, referência em oncologia. A presente investigação é parte do projeto de pesquisa “Eventos adversos, adesão ao tratamento e qualidade de vida de pacientes com mieloma múltiplo”. Os pacientes que participaram da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob CAAE: 05400818.3.0000.5149 e parecer 3.186543.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevistas face a face e revisão de prontuários dos pacientes no período de abril de 2019 a março de 2020, empregando um formulário de coleta de dados. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, idade ≥ 60 anos (de acordo com a definição de idoso do Estatuto Brasileiro da Pessoa Idosa) e que faziam uso de um ou mais medicamentos para tratamento de comorbidades e do MM (excluindo os medicamentos para terapia antineoplásica parenteral)¹³.

A variável dependente do estudo foi o uso de medicamentos que induzem osteoporose ou fratura (MOF), que foram identificados em dois estudos de farmacovigilância desenvolvidos nas seguintes bases de dados: *Japanese Adverse Drug Event Reporting Database* (JADER) que está vinculada ao sistema nacional de medicamentos do Japão, abrangendo dados de notificações voluntárias de eventos adversos aos medicamentos desde 2012 e na Vigibase, que abrange notificações voluntárias dos países participantes do programa internacional de monitoramento de medicamentos da OMS¹⁴⁻¹⁵. Os estudos selecionados empregaram análise de desproporcionalidade realizadas na JADER e Vigibase, calculando o *reporting odds ratio* (ROR) para medicamentos associados a fraturas e osteoporose¹⁴⁻¹⁵. Foram incluídos os medicamentos cujos ROR apresentaram $p \leq 0,05$. Os fármacos corticosteroides não foram considerados nessa análise por fazerem parte dos esquemas de tratamento do MM³.

As variáveis independentes foram: sociodemográficas que incluíram idade, sexo, renda ≤ 3 salários mínimos (sim ou não) e escolaridade (menor: nunca estudou ou ensino fundamental; maior: ensino médio ou ensino superior). As variáveis clínicas foram a multimorbidade (presença de duas ou mais doenças) e comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, câncer (excluindo o MM), doença renal crônica e artrite), tipo de atendimento (privado ou público), histórico de internação no último ano (sim ou não). E a variável farmacoterápica compreendeu a polifarmácia, definida nesse estudo como o uso de cinco ou mais medicamentos, sem incluir os antineoplásicos parenterais usados para tratamento do MM.

Os dados coletados foram inseridos no *Questionnaire Development System* (QDS), versão 2.6.1 e analisadas no software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 25.0. Os medicamentos utilizados pelos participantes da pesquisa foram identificados pelo nome do fármaco e classificados segundo o nível 4 da sistemática da *Anatomical Therapeutic Chemistry* (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como padrão internacional para os estudos de utilização de medicamentos.

Análise Estatística

Foram realizadas análises descritivas por meio da distribuição de frequência das variáveis categóricas e descrição de medidas de tendência central e de dispersão das variáveis contínuas. A análise univariada foi realizada para comparar pacientes em uso de pelo menos um MOF com aqueles que não utilizavam, empregando-se o teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, respeitando as premissas dos testes. As variáveis associadas ao uso de MOF na análise univariada ($p \leq 0,20$) foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla. A estratégia backward foi empregada para obtenção do modelo final, compreendendo variáveis com $p < 0,05$. Na análise univariada e multivariada, a magnitude da associação foi expressa pelo odds ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificar o ajuste do modelo final da análise de regressão logística múltipla.

encontrada foi hipertensão arterial (67,3%) seguida por diabetes mellitus (28,8%). A polifarmácia foi identificada na farmacoterapia de 70,6% dos pacientes do estudo. As demais características dos participantes da pesquisa se encontram na Tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da amostra de 153 idosos com mieloma múltiplo

Características	Valores	
Sociodemográficas		
Idade em anos [mediana (amplitude interquartil)]	70,9	(13,0)
Sexo [feminino n (%)]	83	(54,2)
Renda ¹ [>3 salários mínimos n (%)]	82	(53,6)
Escolaridade Elevada [ensino médio ou superior n(%)]	80	(52,3)
Clínicas		
Multimorbidade [presença de duas ou mais doenças, n(%)]	97	(63,4)
Tipo de atendimento [Privado, n(%)]	87	(56,9)
Histórico de Internação [não, n(%)]	117	(46,5)
Hipertensão arterial sim (n,%)]	103	(67,3)
Diabetes mellitus [sim (n,%)]	44	(28,8)
Câncer [sim (n,%)]	25	(16,3)
Doença renal crônica [sim (n,%)]	09	(5,9)
Artrite [sim (n,%)]	2	(1,2)
Farmacoterápicos		
Polifarmácia [uso de cinco ou mais medicamentos, n(%)]	108	(70,5)

¹ Um salário mínimo = 275 dólares; Data da taxa de câmbio do dólar: Janeiro de 2019

Resultados

Foram incluídos no estudo 153 pacientes idosos (≥ 60 anos), com mediana da idade de 70,9 anos (intervalo interquartil IQR=13; mínimo- min=60 e máximo- max=92), com predomínio do sexo feminino (54,2%). Verificou-se que 56,9% dos idosos foram atendidos na unidade da rede privada e 46,5% apresentaram pelo menos uma internação no último ano. A comorbidade mais

A Tabela 2 apresenta os MOF usados pelos participantes da pesquisa, classificados segundo o nível 4 da ATC, sendo os mais frequentes: A02BC- inibidores da bomba de prótons (IBPs) (29,2%), C03CA- sulfonamidas (13,9%), N05CF- medicamentos relacionados a benzodiazepínicos (11,9%) e N02AX- outros opioides (10,4%).

Tabela 2 Frequência de classes de medicamentos que induzem osteoporose e fraturas usados pelos idosos com mieloma múltiplo segundo o nível 4 da classificação ATC

ATC Nível 4	Classificação	Fármacos	N	%
A02BC	Inibidores da bomba de prótons	Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol	59	29,2
C03CA	Sulfonamidas	Furosemida	28	13,9
N05CF	Fármacos relacionados a Benzodiazepínicos	Zolpidem	24	11,9
N02AX	Outros opioides	Tramadol	21	10,4
M05BA	Bifosfonatos	Pamidronato, Ácido Zoledrônico	19	9,4
B01AA	Antagonistas da Vitamina K	Varfarina	8	4,0
N05BA	Benzodiazepínicos	Alprazolam	7	3,5
R03BA	Corticoesteróides	Salmeterol + Fluticasona	6	3,0
N03AX	Outros antiepilépticos	Pregabalina	6	3,0
N06AX	Outros antidepressivos	Duloxetina	6	3,0
N06DA	Anticolinesterásicos	Galantamina, Donepezila	4	2,0
G04CB	Inibidores da testosterona-5-alfa redutase	Finasterida, Dutasterida	2	1,0
L02BG	Inibidores da aromatase	Anastrozol	2	1,0
N03AA	Barbitúricos e Derivados	Fenobarbital	2	1,0
N03AG	Derivados de ácidos graxos	Divalproato de sódio	2	1,0
L01FA	Inibidores de CD20	Rituximabe	1	1,0
L04AA	Imunossuppressores seletivos	Micofenolato	1	0,5
L04AD	Inibidor da Calcineurina	Tacrolimus	1	0,5
L04AX	Outros imunossuppressores	Azatioprina	1	0,5
M01AH	Coxibes	Celocoxibe	1	0,5
N03AF	Derivados da Carboxamida	Carbamazepina	1	0,5
Total			202	100%



A frequência de idosos que usaram pelo menos um MOF foi 112 (73,2%). Na análise univariada identificou-se que o uso de MOF foi mais frequente entre os idosos com as seguintes características: idade até 70 anos, sexo feminino, renda de até 3 salários, escolaridade alta (ensino médio ou superior), presença de multimorbidade, hipertensão arterial e polifarmácia. A associação dessas características com o uso de MOF apresentou valor $p \leq 0,20$ (Tabela 3).

Na análise multivariada, obteve-se associação independente e positiva entre uso de MOF e polifarmácia (OR=3,19, IC95%=1,46-6,96), uso de MOF e escolaridade alta (OR=2,08) IC95%=1,00-4,32) (Tabela 3).

Discussão

Os MOF mais utilizados pelos participantes da pesquisa foram IBPs, diuréticos de alça (sulfonamidas), medicamentos relacionados a benzodiazepínicos e opioides.

Os IBPs são prescritos para diversas condições clínicas antes mesmo do diagnóstico de MM. Estudos recentes mostraram que o uso crônico de medicamentos dessa classe terapêutica altera a DMO^{16,18}. Fattahi e colaboradores em 2019 avaliaram a influência do uso de IBPs a longo prazo na DMO em três regiões do corpo humano e demonstraram drástica redução do conteúdo mineral em todas as regiões investigadas, especialmente em usuários de IBPs, sem histórico de uso prévio, por período superior a dois anos¹⁶. Em consonância, uma investigação com 25.276 indivíduos em seguimento durante cinco anos verificou que os usuários de IBPs tinham 1,27 vezes mais chances de sofrer uma fratura que os não usuários, incluindo fratura osteoporótica importante, fratura de quadril e fratura vertebral¹⁷.

Vale destacar que segundo os Critérios AGS/Beers 2023, os IBPs são classificados como medicamentos inapropriados para idosos (MIP), quando utilizados por mais de oito semanas. A classificação de IBPs como MIP é fundamentada nos estudos que mostram conexão significativa entre o uso de IBP a longo prazo e o desenvolvimento de resultados adversos à saúde relacionados aos ossos, como a osteoporose e fraturas¹⁸.

Tabela 3. Análise univariada e multivariada dos fatores associados a utilização de medicamentos que induzem osteoporose e fraturas pelos idosos com mieloma múltiplo

Variáveis	Uso de MOF		Análise Univariada		Análise multivariada	
	Sim (n%)	Não (n%)	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Idade						
70 anos	58 (77,3%)	17 (22,7%)	0,59 (0,28-1,23)	0,162		
>70 anos	54 (66,7)	26 (33,3%)	1			
Sexo						
Feminino	63 (75,9%)	20 (24,1%)	1,35 (0,65-2,76)	0,411		
Masculino	49 (70,0%)	21 (30,0%)	1			
Renda ¹						
Até 3 salários mínimos	58 (81,7%)	13 (18,3%)	2,31 (1,08- 4,92)	0,27		
> 3 salários mínimos	54 (65,9%)	28 (34,1%)	1			
Escolaridade						
Alta – Ensino médio ou superior	64 (80,0%)	16 (20,0%)	0,48 (0,23-0,99)	0,047	2,08 (1,00-4,32)	0,047
Baixa – Nunca estudou ou ensino fundamental	48 (65,8%)	25 (34,2%)	1			
Multimorbidade						
Sim	73 (75,3%)	24 (24,7%)	1,32 (0,63- 2,75)	0,45		
Não	39 (69,6%)	17 (30,4%)	1			
HAS ²						
Sim	77 (74,8%)	26 (25,2%)	1,26 (0,59- 2,68)	0,533		
Não	35 (70,0%)	15 (30,0%)	1			
Diabetes						
Sim	31 (70,5%)	13 (29,5%)	0,82 (0,37- 1,79)	0,626		
Não	81 (74,3%)	28 (25,7%)	1			
Câncer						
Sim	20 (80,0%)	5 (20,0%)	1,56 (0,54- 4,48)	0,401		
Não	92 (71,9%)	36 (28,1%)	1			
DRC ³						
Sim	17 (68,0%)	8 (32,0%)	0,73 (0,29- 1,86)	0,521		
Não	95 (74,2%)	33 (25,8%)	1			
Artrite						
Sim	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,71 (0,17- 3,01)	0,702		
Não	106 (73,6%)	38 (26,4%)	1			
Polifarmácia						
Sim	86 (79,6%)	22(20,4%)	2,85 (1,34- 6,07)	0,005	3,19 (1,46- 6,96)	0,004
Não	26 (57,8%)	19 (42,2%)	1			

Qui quadrado: 3,343; Teste de Hosmer e Lemeshow: graus de liberdade 2; valor de p 0,179. ¹ 1 salário mínimo = 275 dólares (data da taxa de câmbio do dólar: Janeiro de 2019)
²Hipertensão Arterial Sistêmica ³Doença Renal Crônica

A comorbidade mais prevalente entre pacientes com MM incluídos no estudo foi a hipertensão. Os medicamentos anti-hipertensivos e diuréticos são prescritos para mais da metade das pessoas na faixa etária dos 60 anos¹⁹. Os diuréticos de alça, que incluem as sulfonamidas, apresentam como efeito adverso o aumento da depleção renal de cálcio que concorre para o maior risco de quedas. Um estudo de coorte com idosos, com idade inferior a 80 anos, verificou que o risco de fratura foi maior entre os novos usuários¹⁹.

Para orientar a estratificação de risco dos pacientes foi desenvolvido um novo escore para predição de fratura em pacientes com MM e presença de dor consiste em uma das suas variáveis. Paradoxalmente, opioides, empregados para tratamento da dor são um MOF, principalmente em idosos nos primeiros dias de tratamento²⁰. A justificativa provável para o risco elevado de fratura com opioides é o risco aumentado de queda causado por efeitos psicomotores. Os opioides também influenciam no metabolismo ósseo devido a capacidade de induzir hipogonadismo e têm interferência direta na formação óssea²¹. No presente estudo, entre os MOF com ação no sistema nervoso central, além dos opioides constam os medicamentos relacionados a benzodiazepínicos, que apresentaram frequência elevada¹⁴⁻¹⁵.

Os bisfosfonatos (BFs) são atualmente o tratamento padrão para o manejo da doença óssea no MM, por sua segurança, efetividade e tolerabilidade. Essa classe terapêutica reduz a incidência de eventos adversos no sistema esquelético, melhora a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com MM^{2,5,22}. Os BFs funcionam principalmente inibindo a osteólise maligna através da supressão da atividade dos osteoclastos, induzindo a apoptose dos osteoclastos e prejudicando o crescimento do MM que pode resultar em eventos relacionados ao osso, como fratura e dor óssea²². A associação entre fratura atípica e BFs foi evidenciada em um estudo de análise de desproporcionalidade realizada utilizando a base de dados do sistema japonês de farmacovigilância, onde oito BFs foram associados a fratura atípica de fêmur induzidas por medicamentos¹⁴. Fraturas atípicas induzidas por BFs também foram relatadas em estudos de pacientes com MM^{15,22,23,24,25}.

Os esquemas terapêuticos com BFs nitrogenados são prescritos por longos períodos^{2,5,22}. O comprometimento da remodelação óssea por efeitos acumulativos a longo prazo do tratamento com bisfosfonatos leves é uma hipótese para fraturas atípicas^{15,25}. De acordo com estudos em modelos animais, os BFs nitrogenados, usados em terapia de longa duração, impedem a remodelação óssea e inibem os osteoclastos, resultando em falha de reparo de microfissuras no osso cortical, acúmulo de danos e redução da tenacidade cortical óssea, podendo resultar em fraturas atípicas¹⁵. As doses acumulativas de BFs para o tratamento de MM tendem a ser notavelmente maiores que as usadas para osteoporose^{2,5,22}. Em uma coorte de pacientes coreanos com MM, identificou associação entre doses elevadas de BFs e a ocorrência de fraturas atípicas²⁵. Entretanto, apesar dos estudos *in vivo* e *in vitro* o mecanismo de indução de fratura atípica induzida por BFs ainda não está elucidado^{15,25}.

Vale ressaltar que das classes de MOF mais frequentes no presente estudo, três (diuréticos de alça (sulfonamidas), os opioides e os medicamentos relacionados a benzodiazepínicos) são consideradas classes de medicamentos que aumentam o risco de queda (Fall Risk-Increasing Drugs- FRIDs) e consequentemente podem induzir fraturas²⁶.

A frequência elevada de polifarmácia entre os idosos do estudo está em consonância com estudos prévios realizados com pacientes de MM^{27,28}. A polifarmácia está associada a resultados negativos, incluindo mortalidade, quedas, aumento do tempo de internação hospitalar, risco de eventos adversos que apresentam impacto proporcional ao número de medicamentos utilizados. Entretanto, é importante destacar que em determinados indivíduos a polifarmácia pode ser clinicamente apropriada. A revisão da farmacoterapia é uma estratégia para sinalizar se a terapia é indicada e segura para o paciente^{29,30}. Uma das estratégias indicadas para reduzir polifarmácia inapropriada é a desprescrição. A desprescrição pode ser aplicada para aos MOF em pacientes com MM quando houver alternativa terapêutica. Se a desprescrição não for viável, o paciente deve ser orientado sobre o risco de queda para evitar fraturas. Assim, é importante também identificar os medicamentos que induzem queda e avaliar alternativas mais seguras^{26,29,30}.

A polifarmácia e a alta escolaridade apresentam associação positiva e independente com o uso de MOF. Fato que pode ser explicado devido ao maior nível educacional que propicia maior acesso aos medicamentos, exposição à polifarmácia e consequentemente maior possibilidade uso de MOF. A associação entre polifarmácia e nível educacional em idosos da comunidade em tratamento não oncológico, também foi evidenciada em um estudo brasileiro³¹.

O presente estudo se revela inovador ao investigar o uso de MOF em pacientes com MM e classificá-los com base em evidências decorrentes de estudos de farmacovigilância empregando análise de desproporcionalidade¹⁴⁻¹⁵. Além disso, é importante destacar a amostra heterogênea, composta por pacientes do sistema de saúde público e privado do sudeste do Brasil.

As limitações da pesquisa são a impossibilidade de extrapolar as informações para a população brasileira como um todo já que a pesquisa se limitou apenas a uma capital brasileira, ausência de informações sobre o diagnóstico de fratura ou osteoporose nos prontuários médicos, bem como a possibilidade de subregistro do uso de MOF.

Levando-se em consideração que a osteoporose acomete grande parte dos idosos, que o mieloma múltiplo é um preditor de doenças ósseas e para este tipo de patologia o uso de medicamentos pode aumentar o risco de fraturas e osteoporose, incluindo os corticosteroides presentes nos esquemas de tratamento, esta investigação a acerca da utilização de MOF traz relevância a comunidade científica. Além disso, a complexidade do tratamento, contribui para a redução da qualidade de vida dos pacientes, gerando novas demandas para os serviços de saúde.

O desenvolvimento de novos estudos com inclusão de variáveis relativas a risco e ocorrência de fraturas e osteoporose, tempo de uso de MOF e de corticosteroides, contribuirá para a ampliação do conhecimento, proporcionando evidências mais robustas para promover intervenções direcionadas ao cuidado dos pacientes expostos ao risco de fraturas e osteoporose. Sendo assim, é notória a importância do acompanhamento farmacêutico e do trabalho interprofissional aos pacientes com MM para garantir que o uso de MOF seja seguro, efetivo e adequado ao contexto clínico do paciente.

Conclusão

A frequência de utilização de MOF pelos participantes da pesquisa apresentou-se elevada e associada de forma positiva e independente a polifarmácia e a alta escolaridade. As classes terapêuticas dos MO, segundo nível 4 da ATC com maior frequência de utilização foram: IBPs, diuréticos de alça (sulfonamidas), medicamentos relacionados aos benzodiazepínicos e outros opioides.

Colaboradores

MLR CMP AMR conceberam o projeto; MLR, TLM, PLD, LPS, JSM coletaram os dados; MLR CMP AMR analisaram e interpretaram os dados; MLR, AMR, CMP redigiram o artigo; MLR, CMP, TLM, PLD, LPS, JSM, AMR revisaram criticamente o artigo e aprovaram a versão final. Todos os autores são responsáveis por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências

1. Cowan, AJ, Green DJ, Kwok M, *et al.* Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* 2022;327(5):464–477. DOI: <https://10.1001/jama.2022.0003>
2. Mukkamalla, SKR, Malipeddi D. Myeloma Bone Disease: A Comprehensive Review. *Int Jour of Mol Sciences.* 2021;22(12):6208. DOI: 10.3390/ijms22126208
3. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório de recomendação- Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf Acesso em 2 set. 2022.
4. Pop V, Parvu A, Craciun A, *et al.* Modern markers for evaluating bone disease in multiple myeloma (Review). *Exp and Ther Medicine.* 2021;22(5). DOI: <https://10.3892/etm.2021.10764>.
5. Bernstein ZS, Kim EB, Raje N. Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. *Cells.* 2022;11(15):2308. DOI: 10.3390/cells11152308.
6. Thorsteinsdottir S, Gislason G, Aspelund T, *et al.* Fractures and Survival in Multiple Myeloma: Results from a Population-Based Study. *Clin Lymph Mye and Leukemia.* 2019;19(10):35. DOI: 10.3324/hematol.2019.230011.
7. D'oronzio SS, Stucci M, Tucci, *et al.* Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): Pathogenesis and clinical implications. *Canc Treat Reviews.* 2015; 41(9):798–808. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.09.003.
8. Kunacheewa C, Orlowski RZ. New Drugs in Multiple Myeloma. *Annual Rev of Medicine.* 2019;70(1):521–547. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-112017-091045>
9. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Cur Ost Reports.* 2019;17(1):1–7. DOI: <https://10.1007/s11914-019-00498-x>.
10. Asfaw AA, Pharm B, Yan CH, *et al.* Barriers and facilitators of using sensor medication adherence devices in a diverse sample of patients with multiple myeloma: Qualitative study. *Journ of Med Int Research.* 2018;20(11). DOI: <https://10.2196/cancer.9918>.
11. Vogel MN; Weisel K, Maksimovic O, *et al.* Pathologic fractures in patients with multiple myeloma undergoing bisphosphonate therapy: incidence and correlation with course of disease. *Amer jour of roentgenology.* 2009;193(3):656–661.
12. Toci GR, Bressner JA, Morris CD, *et al.* Can a Novel Scoring System Improve on the Mirels Score in Predicting the Fracture Risk in Patients with Multiple Myeloma? *Clin Ort & Rel Research.* 2020;479(3):521–530.
13. Brasil. Lei nº 14.423, de 22 de julho de 2022. Dispõe sobre o Estatuto da Pessoa Idosa e dá outras providências e altera a Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003, para substituir, em toda a Lei, as expressões “idoso” e “idosos” pelas expressões “pessoa idosa” e “pessoas idosas”, respectivamente. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2022/Lei/L14423.htm#art2. Acesso em: 16 jan. 2023.
14. Toriumi S, Kobayashi A, Sueki H, *et al.* Exploring the Mechanisms Underlying Drug-Induced Fractures Using the Japanese Adverse Drug Event Reporting Database. *Pharmaceuticals.* 2021;14(12)1299. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14121299>.
15. Batteux B, Bennisuma Y, Bodeau S, *et al.* Associations between osteoporosis and drug exposure: A post-marketing study of the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®). *Bone.* 2021;153:116137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116137>.
16. Fattahi MR, Niknam R, Shams M, *et al.* The Association Between Prolonged Proton Pump Inhibitors Use and Bone Mineral Density. *Risk Man and He Policy.* 2019;12:349–355.
17. Thong BKS, Ima-nirwana S, Chin, KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int Jour of Env Res and Pub Health.* 2019;16(9)1571.
18. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geri Soc.* 2023. DOI: 10.1111/jgs.18372. .
19. Ruths S, Bakken MS, Ranhoff AH, *et al.* Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. *BMC Geriatrics.* 2015;15(1). DOI: <http://10.1186/s12877-015-0154-5>.
20. Guan Q, Men S, Juurlink DN, *et al.* Opioid Initiation and the Hazard of Falls or Fractures Among Older Adults with Varying Levels of Central Nervous System Depressant Burden. *Drug Aging.* 2022;39(9):729–738.
21. Daniell HW. Opioid osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004;164(3):338.



22. Chiu E, Cabanero M, Sidhu G. Paradoxical Stress Fracture in a Patient With Multiple Myeloma and Bisphosphonate Use. *Cureus.* 2020;12(8). DOI: <http://10.7759/cureus.9837>.
23. Tonogai I, Goto T, Hamada D, *et al.* Bilateral Atypical Femoral Fractures in a Patient with Multiple Myeloma Treated with Intravenous Bisphosphonate Therapy. *Cas Rep in Ort.* 2014;2014:1-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/452418>.
24. Chang ST, Tenforde AS, Grimsrud CD, *et al.* Atypical femur fractures among breast cancer and multiple myeloma patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *Bone.* 2012;51(3):524–527.
25. Bahk JH, Jo WL, Kwon SY, Park HC, Lim YW. Weight-Based Bisphosphonate Administration for Multiple Myeloma Patients and the Risks of Skeletal Complications. *J Clin Med.* 2023;18(12):1637.
26. Osman A, Kamkar N, Speechle M, *et al.* Fall Risk-Increasing Drugs and Gait Performance in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Ag Res Reviews.* 2022:101599.
27. Sweiss K, Calip GS, Wirth S, *et al.* Polypharmacy and potentially inappropriate medication use is highly prevalent in multiple myeloma patients and is improved by a collaborative physician–pharmacist clinic. *Jour of Onc Pharm Practice.* 2019;26(3):536–542.
28. Umit EG, Baysal M, Bas V, *et al.* Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. *Jour of Onc Pharm Practice.* 2019;26(1)43–50.
29. Masnoon N, Shakib S, Ellett L.K, *et al.* What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics.* 2017;17(1):230. DOI: <https://10.1186/s12877-017-0621-2>.
30. Machado TRL, Menezes De Pádua CA, Drummond PLM, *et al.* Use of fall risk-increasing drugs in older adults with multiple myeloma: A cross-sectional study. *Jour of Ger Oncology.* 2022;13(4):493–498. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2022.01.007>.
31. Oliveira PC, Silveira RM, Ceccato MGB *et al.* Prevalência e Fatores Associados à Polifarmácia em Idosos Atendidos na Atenção Primária à Saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil. *Ciê & Sau Coletiva.* 2021;26(4):1553–1564. DOI: <https://10.1590/1413-81232021264.08472019>.

