

A INFLUÊNCIA DA ÁGUA MINERAL SOBRE A ABSORÇÃO DOS BISFOSFONATOS ORAIS

The influence of mineral water on the absorption of bisphosphonates

Caroline Ribeiro de Borja Oliveira¹

¹Professora Doutora, docente do curso de Bacharelado em Gerontologia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

RESUMO

Introdução: as doenças osteometabólicas ocorrem quando a reabsorção do osso excede a formação. Os bisfosfonatos são fármacos antirreabsortivos usados no tratamento e prevenção da perda de massa óssea decorrente da osteoporose, doença de Paget e outras condições. Os bisfosfonatos são considerados tratamento de primeira escolha na prevenção da perda de massa óssea e do aumento da susceptibilidade a fraturas, associadas ao envelhecimento. Os bisfosfonatos orais são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal. Devido à sua alta tendência em formar complexos com o cálcio, as bulas advertem que os mesmos não devem ser ingeridos com água mineral, que pode conter altos teores de cálcio. Os bisfosfonatos orais alendronato e risedronato integram os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do SUS. Porém, estes não mencionam a necessidade de evitar ingerir os comprimidos com água mineral. O efeito protetor dos bisfosfonatos depende do uso correto. **Objetivo:** conduzir uma revisão dos estudos sobre a influência da água mineral na absorção dos bisfosfonatos. **Resultados e Discussão:** o cálcio e os bisfosfonatos formam complexos relativamente insolúveis de alto peso molecular em pH fisiológico. Quanto maior a concen-

Recebido em: 12/03/2017

Aceito em: 24/04/2017

tração de cálcio da água mineral, menor a absorção desses fármacos. Os complexos formados podem ser mais citotóxicos do que as formas livres. A filtração da água pode remover em média 89% do cálcio nela presente. **Conclusão:** bisfosfonatos devem ser ingeridos preferencialmente com água filtrada. A ingestão com água mineral contendo altos teores de cálcio não é recomendada.

Palavras-chave: Absorção Gastrointestinal. Administração Oral. Conduta do Tratamento Medicamentoso. Difosfonatos. Reabsorção Óssea.

ABSTRACT

Introduction: *bone diseases occur when bone resorption exceeds bone formation. Bisphosphonates are bone antiresorptive agents used in the treatment and prevention of bone loss due to osteoporosis, Paget's disease and other conditions. Bisphosphonates are used as first-line medications for the prevention of bone loss and susceptibility to fractures associated with aging. Oral bisphosphonates are only poorly absorbed from the gastrointestinal tract. Because of their high tendency to complex with calcium, the informational packages state that they should not be ingested with mineral water, which may contain high level of calcium. The oral bisphosphonates alendronate and risedronate are included in the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDT) of the Brazilian Health System (SUS). However, PCDT do not refer to the need to avoid the intake of tablets with mineral water. The protective effect of bisphosphonates depends on the correct use.* **Objective:** *the objective of this research was to conduct a review of the studies regarding the influence of mineral water on the absorption of bisphosphonates.* **Results and Discussion:** *calcium ions and bisphosphonates interact to form high molecular weight polynuclear and relatively insoluble complexes in the physiological pH range. The higher the calcium concentration of mineral water, the lower proportion of bisphosphonates is absorbed. The complexes may be more cytotoxic than their free forms. Filtration was found to remove 89% of calcium from the water on average.* **Conclusion:** *oral bisphosphonates must be taken with filtered water whenever possible. Mineral water containing high levels of calcium is not recommended when taking bisphosphonates.*

Keywords: *Gastrointestinal Absorption. Oral Administration. Bone Resorption. Diphosphonates. Medication Therapy Management.*

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença silenciosa que eleva o risco de fraturas mesmo após um leve – ou nenhum – trauma (COSMAN *et al.*, 2014). A deterioração do tecido ósseo gera perda de resistência e predispõe ao risco de fraturas. Em condições normais, o osso sofre um processo de remodelação em que o tecido antigo é substituído pelo novo. Os osteoclastos reabsorvem parte do tecido ósseo formando lacunas que são preenchidas pelos osteoblastos. Uma desproporção entre a atividade osteoblástica e a osteoclástica, com predomínio desta última, leva à osteoporose (GALI, 2001; SOUZA, 2010).

Mais comum em mulheres idosas, a doença afeta mais de 5,5 milhões de pessoas no Brasil e pode resultar em dependência funcional, hospitalização, institucionalização e morte (PINHEIRO; EIS, 2010; GARCIA *et al.*, 2016). As medidas de prevenção, rastreamento, diagnóstico e tratamento da doença são primordiais para evitar as fraturas. É, portanto, crucial o papel dos serviços de saúde no desenvolvimento de ações que visem evitar a osteoporose, promover o diagnóstico e o acesso ao tratamento adequado, seguro e eficaz.

Os bisfosfonatos, fármacos utilizados no tratamento da osteoporose, são dispensados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). São agentes inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. O componente mineral primário do osso é a hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), um complexo de fosfato e cálcio, e os bisfosfonatos tem alta afinidade com o cálcio. Os bisfosfonatos ligam-se a esse cátion, no cristal de hidroxiapatita, e inibem a reabsorção óssea causadora da osteoporose (BOCK; FELSEMBERG, 2008).

Largamente utilizados em todo o mundo, os bisfosfonatos estão entre os agentes inibidores da reabsorção óssea mais efetivos disponíveis (PAZIANAS *et al.*, 2013). A eficácia antifratura daqueles comumente utilizados está bem estabelecida. O alendronato e o risedronato, que são bisfosfonatos, previnem fraturas vertebrais, não-vertebrais e de quadril, fato de grande importância diante do excesso de mortalidade, morbidade e custos associados a fraturas (GHIRARDI *et al.*, 2014; MURAD *et al.*, 2012; REID, 2015).

Os bisfosfonatos alendronato e risedronato constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Esses medicamentos destinam-se ao tratamento da osteoporose e da doença de Paget (osteíte deformante). O alendronato (comprimidos de 10 e 70 mg) integra o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no SUS, sendo dispensado no âmbito da atenção básica. O CBAF constitui-se de medicamentos e insumos voltados aos casos prevalentes e prioritários da atenção básica, representando a pri-

meira linha de cuidado farmacológico do sistema. Já o risedronato (comprimidos de 5 e 35 mg), bem como o pamidronato (bisfosfonato injetável, 30 e 60 mg), integram o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Neste componente, enquadram-se os medicamentos necessários ao tratamento das situações clínicas definidas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (BRASIL, 2015).

Entretanto, a função desses componentes da assistência farmacêutica (AF) no SUS não é apenas elencar os tratamentos que os integram. Os PCDT, por exemplo, foram elaborados para aprimorar e qualificar a atenção aos usuários do SUS. Buscam garantir um tratamento seguro, com condutas terapêuticas baseadas em evidências científicas. Estabelecem o algoritmo do tratamento farmacológico e descrevem um “Esquema de Administração”, com as doses terapêuticas recomendadas, as vias de administração e os cuidados especiais, quando pertinentes (BRASIL, 2010).

O PCDT inclui ainda o “Guia de Orientação ao Paciente”, material informativo com orientações sobre a administração dos medicamentos prescritos. Segundo o Ministério da Saúde, “o farmacêutico deve dispor deste material, o qual, além de servir como roteiro para orientação, será entregue ao paciente, buscando complementar seu processo educativo”. Como é dirigido ao usuário, o Guia utiliza linguagem leiga e evita jargões médicos e termos rebuscados (BRASIL, 2010).

Os bisfosfonatos são fármacos cujo uso seguro e efetivo exige vários cuidados especiais. A baixa biodisponibilidade oral desses fármacos requer administração em jejum. O Guia de Orientação ao Paciente do PCDT da Osteoporose inclui a seguinte recomendação para comprimidos contendo alendronato ou risedronato: “tome o comprimido inteiro, sem mastigar ou triturar, com um copo cheio de água. Deve-se tomar o medicamento de estômago vazio pelo menos 30 minutos antes de ingerir outros medicamentos (inclusive o cálcio e a vitamina D) ou de ingerir comidas e bebidas”. A menção do “copo cheio de água” não é por acaso. A ingestão de bisfosfonatos orais com uma boa quantidade de água (no mínimo, entre 180 e 250 ml) é recomendada para evitar sua adesão às paredes do esôfago, o que poderia causar irritação e até mesmo ulceração da mucosa (BROWN *et al.*, 2013).

Todavia, os PCDT não mencionam a restrição à ingestão dos comprimidos de alendronato ou risedronato com água mineral, em função dos altos teores de cálcio que estas podem conter. Como o cálcio afeta a absorção desses fármacos, essa restrição é referida em todas as bulas dos bisfosfonatos orais e no Formulário Terapêutico

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

Nacional (FTN) (BRASIL, 2010b). Enquanto o FTN orienta quanto a “evitar o uso de água mineral, pois pode conter grande quantidade de cálcio”, as bulas são mais restritivas e advertem: “Não tomar com água mineral”. O FTN esclarece que “a presença de cálcio e outros cátions polivalentes reduz significativamente a absorção de alendronato” e as bulas solicitam a ingestão dos comprimidos com água filtrada. A omissão dessa informação em todas as seções dos PCDT – incluindo aquelas dirigidas a orientação de conduta profissional – pode indicar que os usuários não estão sendo orientados sobre essa restrição durante a prescrição e a dispensação.

De fato, essa omissão parece existir não apenas nos PCDT mas também na prática assistencial. Desde de 2009, oficinas de atenção farmacêutica são oferecidas junto à Universidade Aberta à Terceira Idade (UnATI) da Universidade de São Paulo (USP). Nessas oficinas, os participantes esclarecem dúvidas sobre seus tratamentos medicamentosos. Grande parte das idosas participantes, muitas delas usuárias do SUS, utiliza bisfosfonatos orais e desconhece tal restrição, mesmo diante das advertências das bulas. Esse desconhecimento é muito perceptível também em unidades do SUS, tanto por profissionais quanto por usuários, experiência vivenciada durante o acompanhamento de estudantes da USP nos estágios curriculares.

A ausência dessa diretiva também é comum na literatura, em certas publicações que se referem aos cuidados necessários à administração de bisfosfonatos orais. É possível que a omissão dessa orientação seja reflexo da falta de evidências científicas sobre sua importância clínica ou do desconhecimento dos seus fundamentos. Daí a necessidade de uma investigação literária que reúna fundamentos científicos que a justifiquem, auxiliando na tomada de decisão quanto à sua relevância para a orientação ao usuário ou paciente.

Por conseguinte, tendo como motivação a omissão em artigos e documentos oficiais e o desconhecimento percebido no exercício do ensino e da extensão, este artigo apresenta uma revisão da literatura sobre a influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo bibliográfico exploratório e descritivo norteado pela seguinte pergunta: como está fundamentada na literatura a interferência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais? A busca por artigos científicos foi conduzida durante o ano de 2016 na nas bases de dados US National Library of Medicine Na-

tional Institute of Health (MEDLINE/PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) sem limite temporal. Na busca, foram cruzadas as palavras-chave bisfosfonatos com água filtrada, água de torneira e água mineral, em português e em inglês.

Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos obtidos, aqueles cujo conteúdo era pertinente aos objetivos deste estudo foram selecionados e analisados na íntegra. Por meio da leitura dos textos completos, foram localizadas, analisadas e acrescentadas a esta pesquisa as referências bibliográficas que os autores utilizaram para fundamentar as evidências relacionadas à pergunta norteadora.

RESULTADOS

Síntese dos dados obtidos na revisão

Após a exclusão daqueles repetidos nas bases de dados utilizadas, foram encontrados seis artigos científicos originais completos, todos publicados em periódicos indexados no MEDLINE. Entre as publicações citadas nas referências dos artigos selecionados, três foram incluídas, sendo duas da base de dados Scopus e uma da Science-Direct. Portanto, nove artigos científicos que respondem à pergunta norteadora foram utilizados nesta revisão (Tabela 1).

Tabela 1 - Artigos que compuseram a amostra da revisão.

Autoria (ano)	Título do artigo	Periódico	Base de dados
Grabenstaetter; Cilley (1971)	Polynuclear complex formation in solutions of calcium ion and ethane-1 hydroxyl, l-diphosphonic acid.	Journal of Physical Chemistry	Scopus
Wiers (1971)	Polynuclear complex formation in solutions of calcium ion and ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid. II. Light scattering, sedimentation, mobility, and dialysis measurements.	Journal of Physical Chemistry	Scopus
Lamson; Fox; Huguchi (1984)	Calcium and 1-hydroxyethylidene-l,l-bisphosphonic acid: polynuclear complex formation in the physiological range of pH.	International Journal of Pharmaceutics	Science Direct
Janner; Mühlbauer; Fleisch (1991)	Sodium EDTA enhances intestinal absorption of two bisphosphonates.	Calcified Tissue International	Medline

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

Gertz et al. (1995)	Studies of the oral bioavailability of alendronate.	Clinical Pharmacology and Therapeutics	Medline
Twiss et al. (1999)	The effects of nitrogen-containing bisphosphonates on human epithelial (Caco-2) cells, an in vitro model for intestinal epithelium.	Journal of Bone and Mineral Research	Medline
Morr et al. (2006)	How much calcium is in your drinking water? A survey of calcium concentrations in bottled and tap water and their significance for medical treatment and drug administration.	HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery.	Medline
Akagi et al. (2011)	Influence of mineral water on absorption of oral alendronate in rats.	Yakugaku Zasshi	Medline
Itoh et al. (2016)	Interaction between bisphosphonates and mineral water: study of oral risedronate absorption in rats.	Biological & Pharmaceutical Bulletin	Medline

Fonte: o autor

Quanto ao delineamento, constituíram a amostra cinco pesquisas laboratoriais *in vitro*, três pesquisas com animais *in vivo* e um ensaio clínico. Os bisfosfonatos usados nos estudos incluídos foram o etidronato (1-hidroxietilideno-1,1-difosfonato, HEDP), o alendronato, o clodronato, o pamidronato e o residronato.

Os dados obtidos a partir da análise dos artigos utilizados (Tabela 2) demonstram que, em pH fisiológico, ocorre agregação e formação de compostos polinucleares de alto peso molecular entre cálcio e bisfosfonatos (GRABENSTETTER; CILLEY, 1971; WIERS, 1971; LAMSON; FOX; HUGUCHI, 1984; GERTZ *et al.*, 1995). A redução da formação de complexos por quelação mostrou elevar a permeabilidade intestinal (JANNER; MÜHLBAUER; FLEISCH, 1994). As formas complexadas mostraram-se mais citotóxicas do que as não complexadas, provavelmente devido à sua insolubilidade secundária à complexação com o cálcio (TWISS *et al.*, 1999).

Os ensaios com animais *in vivo* e com seres humanos sobre a absorção do bisfosfonatos utilizaram como parâmetro a quantificação desses fármacos na urina. Após a administração, cerca de metade do que for efetivamente absorvido liga-se aos cristais de hidroxiapatita no osso, enquanto o fármaco livre é excretado inalterado na urina. A concentração plasmática alcançada é muito baixa. Em seres humanos e em ratos, esse padrão de distribuição é quantitativamente similar (ITOH *et al.*, 2016).

Esses ensaios demonstraram que os bisfosfonatos orais devem ser ingeridos com água. Em uma análise da biodisponibilidade de alendronato com mulheres na menopausa, a administração do fármaco com café preto ou suco de laranja reduziu sua absorção em 60% em relação à ingestão com água de torneira (GERTZ *et al.*, 1995).

Entretanto, o teor de cálcio da água utilizada é determinante na absorção de bisfosfonatos. Ao avaliar a biodisponibilidade do alendronato em ratos, Akagi *et al.* (2011) demonstraram que a absorção do fármaco diminui conforme aumenta a concentração de cálcio da água com ele ingerida. A ingestão de alendronato com água mineral contendo 80 mg de cálcio por litro reduziu em 18% e 49% a excreção urinária cumulativa do fármaco, quando comparada à ingestão com água de torneira (contendo 14 mg de cálcio por litro) e água ultrapura (sem cálcio), respectivamente. Os autores concluíram que, portanto, a administração desse fármaco com água mineral não é recomendada quando esta contém altos teores de cálcio (Tabela 2).

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

Tabela 2 - Dados extraídos dos artigos que compuseram a amostra da revisão, conforme a questão norteadora.

Autoria (ano)	Objetivos	Métodos	Achados e conclusões
Grabenstetter, Cilley (1971)	Estudar as reações de complexação entre cálcio e etidronato (HEDP).	Complexometria e titulação de pH.	Ocorre agregação e formação de compostos polinucleares de alto peso molecular entre cálcio e etidronato.
Wiers (1971)	Buscar evidências experimentais independentes para a existência dos agregados entre cálcio e etidronato (HEDP).	Técnicas macro-moleculares de espalhamento de luz, sedimentação, eletroforese e diálise em soluções contendo cálcio e etidronato.	Os resultados corroboraram qualitativamente o achado de Grabernstetter e Cilley (1971) de que agregados polinucleares de alto peso molecular são formados na reação entre cálcio e etidronato.
Lamson; Fox; Huguchi (1984)	Determinar se a formação do complexo polinuclear entre cálcio e etidronato ocorre em pH fisiológico.	Complexometria e curvas de titulação de pH.	Na faixa do pH fisiológico, ocorre agregação e formação de compostos polinucleares entre cálcio e etidronato.

OLIVEIRA, Caroline
 Ribeiro de Borja.
 A influência da
 água mineral sobre
 a absorção dos
 bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
 v. 36, n. 2,
 p. 565-585, 2017.

<p>Janner; Mühlbauer; Fleisch (1991)</p>	<p>Com base nas evidências de que bisfosfonatos são pouco absorvidos por formarem complexos insolúveis com cálcio, investigar se o quelante de cálcio EDTA aumenta a absorção intestinal desses fármacos.</p>	<p>Ratos Wistar machos tireoparatiroidectomizados receberam oralmente doses de bisfosfonatos com e sem EDTA. A absorção dos bisfosfonatos (alendronato e clodronato) foi avaliada indiretamente pela supressão da hipercalcemia induzida por um retinóide. O retinóide estimula a reabsorção óssea elevando a calcemia em animais submetidos a tireoparatiroidectomia.</p>	<p>O EDTA, em concentrações elevadas, aumentou a absorção dos bisfosfonatos, resultado demonstrado pelo declínio da calcemia, sugerindo que o quelante reduziu a formação de complexos com cálcio e elevou a permeabilidade intestinal.</p>
<p>Gertz et al. (1995)</p>	<p>Determinar a biodisponibilidade oral do alendronato.</p>	<p>40 mulheres na menopausa, receberam pela manhã em jejum comprimidos contendo alendronato com água de torneira, café preto ou suco de laranja. Amostras de urina foram coletadas durante 24 horas após a administração para quantificação do fármaco.</p>	<p>A administração de alendronato com café preto ou suco de laranja reduziu sua absorção em 60% em relação à administração com água de torneira.</p>
<p>Twiss et al. (1999)</p>	<p>Investigar os efeitos de bisfosfonatos livres e complexados com cálcio na viabilidade de células do epitélio intestinal.</p>	<p>Culturas de células Caco-2 foram usadas como modelo de epitélio intestinal e incubadas com soluções contendo bisfosfonatos (alendronato e pamidronato) com e sem cálcio em várias concentrações. Foi determinada a razão molar da complexação entre bisfosfonatos e cálcio.</p>	<p>Os bisfosfonatos formaram complexos com cálcio em pH fisiológico e as formas complexadas mostraram-se mais citotóxicas do que as não complexadas, provavelmente devido à insolubilidade secundária à complexação com o cálcio.</p>

Morr et al. (2006)	Uma vez que o cálcio interfere na absorção de bisfosfonatos, avaliar as concentrações de cálcio de diferentes fontes de água: de torneira, pura e mineral, bem como a remoção de cálcio por filtração.	A concentração de cálcio foi determinada pela inspeção dos rótulos dos produtos disponíveis comercialmente e pela análise do conteúdo mineral das diferentes fontes de água antes e após a filtração.	Conforme a origem, a água pode ser uma boa fonte de cálcio, ao mesmo tempo em que tem o potencial de inibir a absorção de bisfosfonatos. As maiores concentrações de cálcio foram encontradas na água mineral. A filtração removeu, em média, 89% da quantidade de cálcio da água.	OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. <i>SALUSVITA</i> , Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.
Akagi et al. (2011)	Investigar a influência da água mineral na absorção do alendronate.	Amostras de alendronato diluído em água pura e em água mineral (contendo diferentes teores de cálcio) foram administradas oralmente em grupos de ratos machos Wistar que estavam em jejum por 24 horas. Amostras de urina dos animais foram coletadas durante 24 horas após a administração. A concentração de alendronato foi quantificada por HPLC.	A absorção do alendronato diminuiu conforme aumentou a concentração de cálcio da água. A ingestão com água mineral contendo 80 mg de cálcio por litro reduziu em 18% e 49% a excreção urinária cumulativa do fármaco, quando comparada àquela com água de torneira (contendo 14 mg de cálcio por litro) e água ultrapura (sem cálcio), respectivamente.	

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

Itoh et al.
(2016)

Investigar como a
concentração de
cálcio e magnésio
da água mineral
afeta a biodisponibi-
lidade do risedro-
nato na administra-
ção oral.

Amostras de rise-
dronato diluído em
água pura e em água
mineral (contendo
diferentes teores de
cálcio e de magnésio)
foram administradas
oralmente em grupos
de ratos machos Wi-
star que estavam em
jejum por 24 horas.
Amostras de urina dos
animais foram coleta-
das durante 24 horas
após a administração.
A concentração de
risedronato foi quanti-
ficada por HPLC.

A excreção urinária
cumulativa do
risedronato admi-
nistrado com água
mineral foi signifi-
cativamente menor
do que aquela com
água pura ou de
torneira. A absor-
ção do fármaco
diminui conforme
a concentração de
cálcio se eleva. A
ingestão com água
mineral contendo
83 mg de cálcio
por litro reduziu
em 32% e 44,8%
a excreção urinária
cumulativa do
fármaco, quando
àquela com água
de torneira (que
continha cálcio,
13 mg/L) e água
ultrapura (sem
cálcio) – redução
estatisticamente
significativa. A
administração de
risedronato com
água mineral con-
tendo altos teores
de cálcio (80 mg/L
ou mais) não é
recomendada. A
excreção cumula-
tiva do fármaco foi
independente do
teor de magnésio,
sugerindo que
a concentração
deste último
não afeta sua
biodisponibilidade.

Fonte: o autor

Resultado relativamente semelhante foi obtido por Itoh *et al.* (2016) com o risedronato em ratos. A excreção urinária cumulativa do fármaco administrado com água mineral contendo altos teores de cálcio mostrou-se significativamente menor do que aquela resultante da administração com água pura ou de torneira, indicando que a formação de complexos entre o cálcio e o risedronato reduz sua biodisponibilidade. A absorção do fármaco também diminuiu conforme a concentração de cálcio da água ingerida se elevou. A administração de risedronato com água mineral contendo 83 mg de cálcio por litro reduziu em 32% e 44,8% a excreção urinária cumulativa do fármaco, quando comparada à ingestão com água de torneira (contendo 13 mg de cálcio por litro) e água ultrapura (desprovida de cálcio, purificada com Millipore da Merck), respectivamente. A água de torneira utilizada no estudo continha 13 mg de cálcio por litro. Em relação às amostras de água que continham menores teores de cálcio, também houve redução na absorção do fármaco, mas esta não foi estatisticamente significativa. Com base nesses resultados, os autores concluíram que não é recomendada a ingestão de risedronato com água mineral cujo conteúdo de cálcio representasse aproximadamente 80 mg/L ou mais.

Em algumas regiões, a água de torneira também pode conter cálcio em quantidades elevadas. MORR *et al.* (2006) analisaram a água de torneira de várias cidades dos Estados Unidos e Canadá e observaram que em alguns locais os teores de cálcio são elevados o suficiente para interferir na absorção dos bisfosfonatos. A concentração variou de 1,4 a 135,5 mg/L. Todavia, a filtração demonstrou remover, em média, 89% da quantidade de cálcio da água, o que sugere que a melhor opção para a administração com bisfosfonatos é a água filtrada.

DISCUSSÃO

A absorção dos bisfosfonatos orais

Os fatores que podem interferir na absorção de medicamentos assumem maior relevância quando se trata de bisfosfonatos. A absorção destes fármacos ocorre principalmente por meio das junções intercelulares (tight junctions), barreiras que regulam a permeabilidade intestinal e dispõem de poros permeáveis a moléculas com cerca de 150 dáltons. Os bisfosfonatos apresentam entre 200-400 dáltons, peso molecular que limita sua absorção (LIN, 1996; RUIFROK; MOL, 1983). Além disso, essas junções apresentam íons bivalentes, como cálcio e magnésio, que se ligam fortemente aos bisfosfonatos

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

formando complexos que não são absorvidos (JANNER; MÜHLBAUER; FLEISCH, 1991; PAZIANAS *et al.*, 2013).

Foi demonstrado que cátions bivalentes e trivalentes – como cálcio (Ca^{2+}), magnésio (Mg^{2+}), ferro (Fe^{2+}) e alumínio (Al^{3+}) – interferem na absorção dos bisfosfonatos. Devido à sua alta afinidade por esses cátions (em especial, cálcio e magnésio), os bisfosfonatos formam com eles complexos polinucleares de alto peso molecular que precipitam e não são absorvidos pelo trato gastrointestinal (BOCK; FELSEMBERG, 2008; CHAPURLAT; DELMAS, 2006; GRABENSTAETTER; CILLEY; 1971; JANNER; MÜHLBAUER; FLEISCH, 1991; LAMSON; FOX; HUGUCHI, 1984; OSTOVIC; BRENNER, 1995). Além disso, a hidrofobicidade do revestimento do intestino delgado (e mucosa gástrica e do cólon) atua como mais um fator limitante da absorção oral de bisfosfonatos, como o alendronato e o risedronato. Juntos, esses fatores contribuem para a sua baixa e variável absorção (JANNER; MÜHLBAUER; FLEISCH, 1991; PAZIANAS *et al.*, 2013).

Após a administração oral, a absorção intestinal dos bisfosfonatos situa-se entre 0,6-3% e torna-se ainda menor na presença de alimentos, especialmente aqueles contendo cálcio (Bock; FELSEMBERG, 2008; CHAPURLAT; DELMAS, 2006; PAZIANAS *et al.*, 2013). A ingestão dos comprimidos em jejum previne a formação de complexos insolúveis com esse e outros cátions, que estão naturalmente presentes em muitos alimentos sólidos e líquidos (PAZIANAS *et al.*, 2013). Evidentemente, estas recomendações não se aplicam aos bisfosfonatos intravenosos (BOCK; FELSEMBERG, 2008; CHAPURLAT; DELMAS, 2006).

A baixa biodisponibilidade dos bisfosfonatos torna especialmente relevantes todos os fatores que podem reduzir ainda mais sua absorção. As bulas realmente recomendam a ingestão dos comprimidos com água filtrada, meia hora antes da primeira refeição, bebida ou medicação do dia, e advertem quanto à necessidade de evitar a administração concomitante com água mineral. Café, chá ou suco também são contraindicados, uma vez que também prejudicam a absorção dos bisfosfonatos. Como mostra esta revisão, essas recomendações estão respaldadas na literatura, inclusive o uso da água filtrada, que é de fato a melhor escolha no momento da administração de bisfosfonatos.

Quanto à restrição ao uso de água mineral, nesta revisão observa-se que, segundo a literatura, deve ser evitada aquela que contém altos teores de cálcio. No Brasil, entre os tipos de água mineral mais consumidos, muitos apresentam teores inferiores a 15 mg/L, possivelmente muito próximos ao da própria água de torneira. Contudo,

alguns apresentam quantidades elevadas, a partir de 80 mg/L. Esses podem ser muito úteis como suplementação de cálcio, mas não devem ser administrados com bisfosfonatos.

Por outro lado, a restrição a partir desse teor específico (80 mg/L) é relativa, uma vez que nos estudos de absorção foi utilizada apenas a quantidade de água necessária para a ingestão dos fármacos. Se o usuário ou paciente consumir grandes volumes no momento da ingestão dos bisfosfonatos orais, produtos com menor concentração de cálcio poderão também proporcionar doses elevadas o suficiente para interferir significativamente na absorção. Esse fato justifica a orientação mais restritiva das bulas, que advertem contra o uso de água mineral – sem restrição específica àquelas contendo altos teores de cálcio – e recomendam a água filtrada.

Esses cuidados necessários à administração de bisfosfonatos e o inconveniente diário de manter o estômago vazio por um período considerável (pelo menos 30 minutos após a ingestão) levaram ao desenvolvimento e ao sucesso das formulações orais para administração semanal e mensal (PAZIANAS *et al.*, 2013). O SUS disponibiliza comprimidos para administração diária (10 mg) e semanal (70 mg). Neste último caso, o usuário escolhe o dia da semana mais conveniente e efetua a administração em jejum, ao despertar, apenas com água filtrada. Por outro lado, em função da baixa biodisponibilidade oral desses fármacos, a administração correta é ainda mais importante quando o comprimido é administrado uma vez por semana (RINGE; VAN DER GEEST; MÖLLER, 2006).

Bisfosfonatos orais e suplementação de cálcio

Neste artigo, é discutido o problema da ingestão de bisfosfonatos orais com água mineral. Não se questiona, no entanto, a importância da ingestão de cálcio em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos. Afinal, o tratamento mais comum na prevenção e manejo da osteoporose é a associação entre bisfosfonatos orais (em comprimidos de uso diário, semanal ou mensal) e suplementos de cálcio e vitamina D (RINGE; VAN DER GEEST; MÖLLER, 2006). Pacientes que utilizam bisfosfonatos devem manter níveis adequados de cálcio, requisito essencial para o alcance dos plenos benefícios do tratamento (BOONEN *et al.*, 2006). O corpo armazena mais de 99% do cálcio de que dispõe nos ossos e dentes. Todavia, se houver declínio do nível plasmático, a reabsorção óssea se eleva para restaurar a concentração sérica. A ingestão adequada de cálcio é então necessária para manter este equilíbrio (SUNYECZ; JOHN, 2008).

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

Embora a melhor fonte de cálcio seja a própria alimentação (SUNYECZ; JOHN, 2008), o efeito do cálcio advindo dessa fonte no osso não é conhecido (TAI *et al.*, 2015). Como a suplementação produz aumento da densidade mineral óssea, os suplementos podem ser usados em pacientes que não têm uma nutrição adequada e auxiliar na prevenção de fraturas (BACCARO *et al.*, 2015; SHIN; KIM, 2015).

Uma vez que produtos que contêm cátions polivalentes, como o cálcio, reduzem a absorção dos bisfosfonatos orais, estes e os suplementos de cálcio não devem ser administrados simultaneamente. Além disso, enquanto os bisfosfonatos requerem administração em jejum, os suplementos de cálcio devem ser ingeridos durante as refeições.

A própria água mineral pode ser uma alternativa efetiva na suplementação de cálcio, desde de que não seja ingerida no mesmo horário que os comprimidos contendo bisfosfonatos (BOHMER; MULLER; RESCH, 2000; MORR *et al.*, 2006).

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando os pacientes e usuários não recebem orientações sobre como administrar seus medicamentos, tendem a utilizá-los da maneira que lhes for mais conveniente. O mesmo ocorre quando não compreendem as instruções ou quando não as consideram necessárias. Além disso, indivíduos polimedicados podem ter dificuldade de seguir as diversas instruções que seus tratamentos podem requerer (RINGE; VAN DER GEEST; MÖLLER, 2006; RINGE *et al.*, 2009).

Neste estudo, concluiu-se que bisfosfonatos orais devem ser ingeridos apenas com um copo cheio de água (no mínimo entre 180 e 250 ml), preferencialmente filtrada. Água mineral contendo altos teores de cálcio (80 mg/L ou mais) deve ser evitada no momento da ingestão dos comprimidos. Por outro lado, não se pode ignorar o fato de que a quantidade administrada de cálcio dependerá do volume de água ingerido – o que torna preocupante inclusive o consumo de produtos contendo menores teores de cálcio durante ou no mesmo horário da administração de bisfosfonatos. O cálcio forma com os bisfosfonatos complexos não absorvíveis. Devido à sua insolubilidade, as formas complexadas podem ser ainda mais citotóxicas do que as não complexadas. A filtração da água demonstrou remover, em média, 89% da quantidade de cálcio nela presente.

O efeito protetor dos bisfosfonatos depende da correta adesão ao tratamento. Estima-se que as fraturas podem ser evitadas se estes

fármacos forem utilizados corretamente. Os custos associados às fraturas e ao desperdício de fármacos dispensados e utilizados inadequadamente são elevados (SHEEHY *et al.*, 2009). O tratamento adequado é essencial para reduzir os custos e os encargos de morbidade, incapacidade e mortalidade evitáveis na idade avançada (GHIRARDI *et al.*, 2014).

Quando não ocorre absorção de fármaco em quantidade efetiva, não há efeito terapêutico e, em consequência, não há prevenção contra fraturas. Já o risco de alterações gastrintestinais (como esofagite e úlcera) – efeitos adversos associados aos bisfosfonatos – existe mesmo sem absorção, assim como os custos do tratamento. Em função do risco de efeitos adversos gastrintestinais, os usuários são orientados a permanecer eretos (em pé, sentados ou caminhando) por pelo menos 30 minutos após ingerir o comprimido. Essa orientação, fundamentada na literatura, consta nas bulas, no FTN e também nos PCDTs. A inabilidade de ficar na posição ereta constitui contraindicação ao tratamento com bisfosfonatos orais. Uma das alternativas nesses casos é o uso dos bisfosfonatos injetáveis.

Tanto na prescrição quanto na dispensação de bisfosfonatos orais, é fundamental orientar os pacientes quanto à necessidade de ingerir os comprimidos inteiros apenas com água filtrada, 30 minutos antes do café da manhã, e de permanecer em jejum, em posição ereta, durante esse período. Como essas instruções específicas não são comuns a outras classes de medicamentos, podem causar certa hesitação ou descrença. Por esse motivo, devem ser reforçadas e, de preferência, justificadas.

Nas oficinas de atenção farmacêutica da UnATI da USP, é notório que os participantes passam a aderir e seguir as instruções quando conhecem as razões em que as mesmas se baseiam. O paciente é autônomo na tomada de decisão e, se considerar as instruções irrelevantes, pode não segui-las, sobretudo se forem pouco convenientes.

Uma vez que o PCDT tem a finalidade de garantir um tratamento seguro, com condutas baseadas em evidências científicas, e serve ainda de guia para profissionais e pacientes, é recomendável a inclusão nesse documento da advertência sobre as restrições quanto à ingestão de alendronato e risedronato com água mineral. Em razão da sua relevância e do amplo consumo de água mineral, que comumente substitui o uso de água filtrada ou de torneira, essa advertência consta nas bulas. Talvez, o fator determinante da importância dessa recomendação seja o fato de que a absorção desses fármacos por via oral é de qualquer maneira muito baixa. Sendo assim, qualquer condição que possa comprometê-la ainda mais é de grande relevância.

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

É notório neste artigo que a correta administração dos bisfosfonatos orais exige inúmeros cuidados que vão além da recomendação de ingestão exclusivamente com água da torneira ou filtrada. Porém, o foco desta revisão foi motivado pelo fato de que esta recomendação específica é frequentemente omitida ou ignorada. É possível que isto se dê em função de desconhecimento dos fundamentos em que a mesma se baseia ou de incerteza quanto à sua relevância clínica. Espera-se que as informações aqui reunidas contribuam com uma conduta mais consciente na tomada de decisão quanto às orientações que são necessárias ao tratamento seguro e eficaz.

REFERÊNCIAS

- AKAGI, Y. et al. Influence of mineral water on absorption of oral alendronate in rats. **Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, Tokyo, v. 131, n. 5, p. 801-807, 2011.
- BACCARO, L.F. et al. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. **Clinical interventions in aging**, Auckland, v. 10, p. 583-591, mar. 2015.
- BOCK, O; FELSEBERG, D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis--optimizing efficacy in clinical practice. **Clinical interventions in aging**, Auckland, v. 3, n. 2, p. 279-297, jun. 2008.
- BOHMER, H; MULLER, H.; RESCH, KL. Calcium supplementation with calcium-rich mineral waters: a systematic review and meta-analysis of its bioavailability. **Osteoporosis international**, London, v. 11, p. 938-943, mar. 2000.
- BOONEN, S. et al. Optimizing the benefits of bisphosphonates in osteoporosis: the importance of appropriate calcium intake. **Treatments in endocrinology**, Auckland, v. 5; n. 6, p. 375-383, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014**. 9ª ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.
- BROWN, J.P. et al. A critical review of brand and generic alendronate for the treatment of osteoporosis. **SpringerPlus**, Switzerland, v. 2, n. 1, p. 550, out. 2013.
- CHAPURLAT, R.D.; DELMAS, P.D. Drug insight: Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. **Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism**, London, v. 2, n. 4, p. 211-219, abr. 2006.
- OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. **SALUSVITA**, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

COSMAN, F. et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. **Osteoporosis International**, London, v. 25, n. 10, p. 2359-2381, out. 2014.

GALI, J.C. Osteoporose. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-62, jun. 2001.

GARCIA, P.A. et al. Multifactorial assessment of the risk of falls in low bone density older women. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 29, n.3, p. 439-448, set. 2016.

GERTZ, B.J. et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. **Clinical pharmacology and therapeutics**, St. Louis, v. 58, n. 3, p. 288-298, set. 1995.

GHIRARDI, A. et al. Effectiveness of oral bisphosphonates for primary prevention of osteoporotic fractures: evidence from the AIFA-BEST observational study. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 70, n. 9, p. 1129-1137, set. 2014.

GRABENSTETTER, R.A.; CILLEY, W.A. Polynuclear complex formation in solutions of calcium ion and ethane-1 hydroxy- 1,1-diphosphonic acid. I. Complexometric and pH titrations. **The journal of physical chemistry**, Washington DC, v. 75, n. 5, p. 676-682, 1971.

ITOH, A. et al. Interaction between Bisphosphonates and Mineral Water: Study of Oral Risedronate Absorption in Rats. **Biological & pharmaceutical bulletin**, Tokyo, v. 39, n. 3, p. 323-328, 2016.

JANNER, M.; MÜHLBAUER, R.C.; FLEISCH, H. Sodium EDTA enhances intestinal absorption of two bisphosphonates. **Calcified tissue international**, Berlin, v. 49, n. 4, p. 280-283, out. 1991.

LAMSON, M.L.; FOX, J.L.; HUGUCHI, W.I. Calcium and 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid: polynuclear complex formation in the physiological range of pH. **International journal of pharmaceuticals**, Amsterdam, v. 21, n. 2, p. 143-154, 1984.

MORR, S. et al. How much calcium is in your drinking water? A survey of calcium concentrations in bottled and tap water and their significance for medical treatment and drug administration. **HSS journal: the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery**, New York, v. 2, p. 2, p. 130-135, mar. 2006.

MURAD, M.H. et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, New York, v. 97, n. 6, p. 1871-80, jun. 2012.

OSTOVIC, D.; BRENNER, G.S. Development of subcutaneous and intramuscular formulations of calcium alendronate salts. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, London, v. 21, p. 1157-69, 1995.

PAZIANAS, M. et al. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates. **Therapeutics and clinical risk management**, Albany, v. 9, p. 395-402, out. 2013.

PINHEIRO, M.M.; EIS, S.R. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 2, p. 164-170, mar. 2010.

REID, I.R. Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures. **Journal of internal medicine**, Oxford, v. 277, n. 6, p. 690-706, jun. 2015.

RINGE, J.D.; VAN DER GEEST, S.A.; MÖLLER, G. Importance of calcium co-medication in bisphosphonate therapy of osteoporosis: an approach to improving correct intake and drug adherence. **Drugs Aging**, Auckland, v. 23, n. 7, p. 569-578, 2006.

RINGE, J.D. et al. Value of a new fixed-combination pack of bisphosphonate, calcium and vitamin D in the therapy of osteoporosis: results of two quantitative patient research studies. **Drugs Aging**, Auckland, v. 26, n. 3, p. 241-253, 2009.

RUIFROK, P.G.; MOL, W.E. Paracellular transport of inorganic and organic ions across the rat ileum. **Biochemical pharmacology**, Oxford, v. 32, n. 4, p. 637-640, fev. 1983.

SHEEHY, O. et al. Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures. **Osteoporosis international**, Oxford, v. 20, n. 9, p. 1583-94, set. 2009.

SHIN, C.S.; KIM, K.M. The risks and benefits of calcium supplementation. **Endocrinology & metabolism**, London, v. 30, n. 1, p. 27-34, mar. 2015.

SOUZA, M.P.G. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 220-229, jun. 2010.

SUNYECZ, J.A. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. **Therapeutics and clinical risk management**, Albany, v. 4, n. 4, p. 827-36, ago. 2008.

TAI, V. et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. **BMJ: British medical journal**, London, v. 351, p. 4183, set. 2015.

OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de Borja. A influência da água mineral sobre a absorção dos bisfosfonatos orais. **SALUSVITA**, Bauru, v. 36, n. 2, p. 565-585, 2017.

OLIVEIRA, Caroline
Ribeiro de Borja.
A influência da
água mineral sobre
a absorção dos
bisfosfonatos orais.
SALUSVITA, Bauru,
v. 36, n. 2,
p. 565-585, 2017.

TWISS, I.M. et al. The effects of nitrogen-containing bisphosphonates on human epithelial (Caco-2) cells, an in vitro model for intestinal epithelium. **Journal of bone and mineral research**, New York, v. 14, n. 5, p. 784-791, mai. 1999.

WIERS, B.H. Polynuclear Complex Formation in Solutions of Calcium Ion and Ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic Acid. 11. Light Scattering, Sedimentation, Mobility, and Dialysis Measurements. **The Journal of Physical Chemistry**, Washington, v. 76, n. 6, p. 682-687, 1971.