

rbm

Revista Brasileira de Medicina

VOLUME 69 - nº 5/6 - MAIO/JUNHO DE 2012



COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR

Doença de Parkinson

João Eliezer Ferri-de-Barros



GRUPO EDITORIAL MOREIRA JR.

Estudo replicado de biodisponibilidade relativa de duas formulações de ibandronato de sódio em voluntários saudáveis dos sexos feminino (pós-menopausa e não menopausa) e masculino

A replicated study of relative bioavailability of two formulations of sodium ibandronate in healthy female (postmenopausal and non-menopausal) and male volunteers

Unitermos: equivalência terapêutica, ibandronato de sódio, biodisponibilidade, farmacocinética, cromatografia, bioequivalência.

Uniterms: therapeutic equivalence, ibandronate sodium, bioavailability, pharmacokinetics, chromatography, bioequivalence.

RESUMO

O estudo foi realizado para comparar a biodisponibilidade de duas formulações de ibandronato de sódio 150 mg comprimidos (Ibandronato de Sódio do Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A formulação teste e Bonviva® da Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A formulação referência, Brasil) em 80 voluntários de ambos os sexos (20 voluntários do sexo feminino na pós-menopausa, 20 voluntários do sexo feminino na não menopausa e 40 voluntários do sexo masculino). O estudo foi aberto, replicado, aleatorizado, 2-sequências, 4-períodos, cruzado com dois tratamentos, nos quais um grupo de voluntários recebeu a formulação teste e outro a formulação referência. As amostras de plasma foram obtidas ao longo de um intervalo de 72 horas. As concentrações de ibandronato de sódio foram determinadas através de espectrometria de massa (UPLC-MS-MS), utilizando Ibandronato deuterado como padrão interno. A partir dos dados obtidos, calcularam-se os seguintes parâmetros farmacocinéticos: ASC_{0-4} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} . A média geométrica de Ibandronato de Sódio/Bonviva® 150 mg foi de 102,18 % para ASC_{0-4} , 102,14 % para $ASC_{0-\infty}$ e 100,64% para C_{max} . Os intervalos de confiança de 90% foram de 94,89 - 110,03%, 94,92 - 109,91% e 91,88 - 110,23%, respectivamente. Uma vez que os intervalos de confiança de 90% para C_{max} e ASC_{0-4} estiveram dentro da faixa de 80% a 125% proposta pelo FDA e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil), conclui-se que o comprimido de ibandronato de sódio de 150 mg foi bioequivalente ao comprimido de Bonviva® de 150 mg e, dessa forma, o produto teste pode ser considerado intercambiável na prática médica.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional e o aumento da sobrevida fizeram com que a prevalência da osteoporose tornasse essa doença um grande problema de saúde pública. A osteoporose leva a uma desordem esquelética que engloba muitas patologias, nas quais a microarquitetura do tecido ósseo está deteriorada. Isso leva a um comprometimento da resistência do osso a traumas, predisposto a um aumento da ocorrência de fraturas, que podem ocorrer sem manifestações clínicas, com sequelas dolorosas e outras podendo levar o paciente a óbito ou à in-

capacidade física permanente. A prevenção de fraturas e da incapacidade resultante delas impõe medidas importantes no tocante ao diagnóstico precoce e a instituição da terapêutica adequada (Souza et al., 2010; Marshall et al., 1996; Szejnfeld et al., 2004).

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Eles fazem parte de uma classe terapêutica denominada drogas antirreabsorptivas e se diferenciam pela capacidade de adsorção ao cristal da hidroxapatita e à potência com que inibem a função dos osteoclastos. Derivados de bisfosfonatos

Eduardo Abib Júnior

Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
CEP 13083-970 - Campinas - SP - Brasil
Tel.: (19) 3521-7098.
Scentryphar Pesquisa Clínica
CEP 13020-420 - Campinas - SP - Brasil
Tel.: (19) 3232-6350.

Luciana Fernandes Duarte

Renata Pereira
Scentryphar Pesquisa Clínica
CEP 13020-420 - Campinas - SP - Brasil
Tel.: (19) 3232-6350.

Douglas Costa Morais

Leila Gonçalves Lima
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
CEP 07034-0904 - Guarulhos, SP - Brasil
Tel.: (11) 2608-6415.

Daniele Savio

Sérgio Pengo
R&D Labs s.r.l., 21047 Saronno - VA - Itália
Tel.: (39) 02 96700802.

Endereço para correspondência:

Eduardo Abib Júnior
Scentryphar Pesquisa Clínica
Av. Barão de Itapura, 885
CEP 13020-420 - Campinas - SP - Brasil
Tel.: (19) 3232-6350 - Fax: (19) 3231-6715
E-mail: eabib@scentryphar.com

© Copyright Moreira Jr. Editora.
Todos os direitos reservados.

são atualmente os medicamentos de escolha para tratamento da osteoporose. Estes medicamentos possuem eficácia comprovada em inúmeros trabalhos disponíveis na literatura, que atestam a capacidade de aumento da densidade mineral óssea e diminuição no número de fraturas (Cimaz et al., 2003; Licata et al.,

1997; Fleisch et al., 1997; Weinstein et al., 2009; Brookler et al., 2008; Heikkinen et al., 1997).

O ibandronato de sódio é um bisfosfonato de terceira geração altamente potente, pertencente ao grupo dos bisfosfonatos nitrogenados. Ele age sobre o tecido ósseo inibindo a reabsorção do tecido causadora da fragilidade dos ossos (osteoporose) que ocorre principalmente em mulheres na pós-menopausa. A ação seletiva do ibandronato de sódio sobre o tecido ósseo se baseia na elevada afinidade desse composto pela hidroxiapatita, que representa a matriz mineral do osso. Os bisfosfonatos de uso oral é rapidamente absorvido ($t_{max} < 1$ hora) e possui uma biodisponibilidade baixa (aproximadamente 0,63%) que é ainda mais reduzida na presença de alimentos, sendo a maior parte eliminada por via renal (Meunier et al., 1997; Pouilles et al., 1997; Herd et al., 1997; Wimalawansa et al., 1995; Ravn et al., 1996; Adachi et al., 1997; Roux et al., 1998; Geusens et al., 1998; Pitt et al., 1998; Struys et al., 1995; Heilberg et al., 1998; Anderson et al., 1997; Harris et al., 1993; Miller et al., 1997; Van et al., 1998; Storm et al., 1993; Barrett et al., 2004; Pillai et al., 2006; Ravn et al., 2002; Papapoulos et al., 2003; Russell et al., 1999).

O objetivo deste estudo foi comparar, em voluntários saudáveis de ambos os sexos (voluntários do sexo feminino na pós-menopausa, voluntários do sexo feminino que não estavam na menopausa e voluntários do sexo masculino), os perfis farmacocinéticos e avaliar a bioequivalência de uma formulação teste de ibandronato de Sódio de 150 mg comprimidos, fabricado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, Brasil (formulação teste), quando comparado a uma formulação comercial de 150 mg de Ibandronato de Sódio (Bonviva®) produzida por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, Brasil (formulação referência).

MÉTODOS

Protocolo do estudo

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinkí e com as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas. O Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido assinado foi obtido de todos os participantes antes do início do estudo. A etapa clínica do estudo foi realizada em Scentryphar Pesquisa Clínica (na cidade de Campinas, São Paulo, Brasil) e a etapa bioanalítica na R&D Labs (Saronno, VA, Itália).

Voluntários

Foram incluídos neste estudo 80 voluntários saudáveis, de ambos os sexos (20 voluntários do sexo feminino na pós-menopausa, 20 voluntários do sexo feminino na não menopausa e 40 voluntários do sexo masculino), com idades entre 18 e 55 anos (DPM \pm média: 11,19 \pm 35,95 anos), com alturas entre 145,00 cm e 183,00 cm (DPM \pm média: 0,09 \pm 166 cm) e que pesavam entre 51,00 kg e 90,00 kg (DPM \pm média: 9,77 \pm 67,25 kg) e dentro de 15% do peso corporal adequado. Os indivíduos foram considerados elegíveis para participarem deste estudo se estivessem em conformidade com todos os critérios de inclusão e exclusão descritos no protocolo.

Após explicar a natureza e a finalidade do estudo, todos os voluntários forneceram seus consentimentos informados por escrito para participarem. O protocolo de estudo foi aprovado pela Universidade de Campinas/Unicamp, de acordo com os princípios éticos descritos na Declaração de Helsinkí e em conformidade com as Diretrizes de Boas Práticas Clínicas (BPC) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) (CPMP/ICH/135/95).

De acordo com o protocolo de estudo, todos os voluntários eram saudáveis. Seu bem-estar foi avaliado através de exame clínico, ECG e pelos seguintes testes laboratoriais: glicose sanguínea, ureia, creatinina, AST, ALT, fosfatase alcalina, Gama GT, bilirrubina total, albumina e proteínas totais, triglicérides, colesterol total, hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de células brancas e urina rotina. Todos os indivíduos foram negativos para HIV, HBV (exceto para pesquisa sorológica) e HCV. Foi realizado teste de gravidez para as voluntárias que não estavam na menopausa (β -HCG no sangue) e dosagem hormonal (FSH e estradiol) para as voluntárias na pós-menopausa.

Medicamentos

A formulação teste utilizada foi a Ibandronato de Sódio 150 mg comprimidos (número de lote 0908387) e a formulação de referência foi o Bonviva® 150 mg comprimidos (número de lote RJ0370).

Desenho de estudo

O estudo foi realizado objetivando a comparação da biodisponibilidade de duas formulações de Ibandronato de Sódio 150 mg comprimidos (Ibandronato de Sódio do Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, formulação teste e Bonviva® da Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, formulação referência) em condições de jejum.

O estudo foi aberto, replicado, aleatorizado, 2-sequências, 4-períodos, cruzado com dois tratamentos, nos quais um grupo de voluntários recebeu a formulação teste e outro a formulação referência. Durante cada período, os voluntários foram hospitalizados às 17:30 horas e receberam nesse momento uma refeição noturna normal e, após um período de jejum (de pelo menos 10 horas), eles receberam uma dose única de 150 mg de ibandronato de sódio sob a forma de comprimido de uma das duas formulações; 200 mL de água não gasosa foram dados imediatamente após a administração do medicamento. Todos os voluntários foram mantidos em jejum por 4 horas após a administração do medicamento e, após este período, consumiram um almoço padronizado. Uma refeição noturna foi fornecida 10 horas após a administração. Com o objetivo de se manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) seguiu um mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos durante o primeiro período de confinamento apresentavam a mesma quantidade e foram programadas do mesmo modo para o segundo período de confinamento. O consumo de líquidos foi autorizado *ad libitum* após duas horas da administração do medicamento, porém se evitou o consumo de bebidas contendo xantina, incluindo chá, café e bebidas à base de cola. A pressão arterial sistólica e diastólica, a frequência cardíaca e a temperatura fo-

ram registradas antes e uma hora após a administração.

As amostras de sangue (6 mL) foram coletadas de uma veia adequada da fossa antecubital em tubos contendo EDTA antes (pré-dose) e em 00,15; 00,30; 00,45; 01,00; 01,15; 01,30; 01,45; 02,00; 02,30; 03,00; 04,00; 06,00; 08,00; 12,00; 24,00; 48,00; 72,00 horas após a administração de cada comprimido de ibandronato de sódio de 150 mg.

Análise do medicamento

As amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm, por pelo menos 10 minutos, a aproximadamente 4°C. Pelo menos 3 mL de plasma foram dispensados em tubos de polipropileno. Os tubos das amostras foram congelados a -20°C e foram mantidos nesta temperatura até o momento da análise.

Para evitar variações interensaio, todas as amostras de um mesmo voluntário foram analisadas na mesma corrida analítica.

As concentrações plasmáticas de ibandronato de sódio foram determinadas por espectrometria de massa, utilizando ibandronato deuterado como padrão interno (PI). Os analitos foram extraídos do plasma utilizando extração de fase sólida. O método validado mostrou um limite inferior de quantificação de 0,2 ng/mL e uma linearidade > 0,98.

A coluna analítica utilizada foi a Hilic BEH, 100 x 2,1 mm, 1,7 µm (Waters). As fases móveis utilizadas foram: Fase A: água - acetonitrila (5:95 v/v), contendo 0,1% de ácido fórmico; Fase B: água - acetonitrila (50:50 v/v), contendo 0,1% de ácido fórmico e 0,1% de amônia 2M.

Análise farmacocinética e análise estatística

A constante de eliminação (K_e) foi estimada através de regressão linear dos pontos descrevendo a fase de eliminação em um gráfico log-linear utilizando o software SAS® Institute (Versão 9.2). A meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$) foi obtida a partir desta constante ($T_{1/2} = \ln(2)/K_e$). A concentração plasmática máxima observada (C_{max}) e o tempo necessário para alcançar esta concentração (T_{max}) foram

obtidos diretamente a partir das curvas. As áreas sob a curva de concentração plasmática de ibandronato de sódio *versus* tempo de 0 a 72 horas (ASC_{0-72h}) foram calculadas aplicando-se a regra dos trapézios. A extrapolação destas áreas para infinito ($ASC_{0-\infty}$) foi realizada através da adição do valor de C_{72}/K_e ao AUC_{0-72h} calculado (onde C_{72} = concentração plasmática calculada a partir de uma equação de regressão log-linear obtida para a estimativa de K_e de 72 horas após a dose).

A bioequivalência entre ambas as formulações foi avaliada através dos cálculos individuais das razões de C_{max} , ASC_{0-72h} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max}/ASC_{0-72h} (teste/referência) juntamente com suas médias e intervalos de confiança (IC) de 90% após a transformação logarítmica dos dados. A inclusão do IC de 90% para a razão no intervalo de 80% a 125% foi analisada através de métodos paramétricos (SAS® Institute Versão 9.2) e não paramétricos (ANOVA).

RESULTADOS

Análise de tolerabilidade

O ibandronato de sódio foi bem tolerado na dose administrada. Todos os parâmetros bioquímicos não demonstraram

nenhuma alteração clinicamente relevante. Nenhum evento adverso sério foi reportado ou observado.

Análise farmacocinética e estatística

A média (\pm DP) dos perfis das concentrações plasmáticas *versus* tempo das duas formulações, apresentado na Figura 1, foram semelhantes e sobrepostas.

As medidas centrais e de dispersão para todos os parâmetros farmacocinéticos de ambas as formulações são mostradas nas Tabelas 1 e 2. A partir disso, obteve-se o valor médio de C_{max} de 128,21 (\pm 114,44) ng/mL para o produto referência e 129,50 (\pm 95,59) ng/mL para o produto teste. Para T_{max} (h), observou-se que os valores médios eram semelhantes, tanto para o produto referência (1,25 h) quanto para o teste (1,50 h). Os valores médios de ASC_{0-72} encontrados foram de 590,26 (\pm 416,15) ng.h/mL para o produto referência e 612,17 (\pm 403,66) ng.h/mL para o produto teste. Obteve-se uma $ASC_{0-\infty}$ média de 628,80 (\pm 442,87) ng.h/mL e 651,89 (\pm 431,03) ng.h/mL para o produto referência e para o produto teste, respectivamente.

A Tabela 3 apresenta as razões e os respectivos intervalos de confiança para a análise da bioequivalência.

Tabela 1 - Média dos parâmetros farmacocinéticos do ibandronato de sódio na formulação teste e referência

Parâmetro	Teste		Referência	
	Média (mediana)	Desvio padrão (amplitude)	Média (mediana)	Desvio padrão (amplitude)
ASC_{0-1} (ng.h/mL)	612,17	403,66	590,26	416,15
ASC_{0-inf} (ng.h/mL)	651,89	431,03	628,80	442,87
C_{max} (ng /mL)	129,50	95,59	128,21	114,44
T_{max} (mediana/amp) (h)	1,50	5,50	1,25	5,75
Kel (1/h)	0,03	0,01	0,02	0,01
$T_{1/2}$ (mediana/amp) (h)	32,10	47,47	31,52	37,08

Tabela 2 - Média geométrica dos parâmetros farmacocinéticos do ibandronato de sódio na formulação teste e referência

Parâmetro	Teste	Referência
	Média geométrica	Média geométrica
ASC_{0-72} (ng.h/mL)	515,43	504,46
ASC_{0-inf} (ng.h/mL)	549,57	538,06
C_{max} (ng /mL)	104,85	104,19

Tabela 3 - Razão entre as médias geométricas e intervalos de confiança (90%) das formulações teste e referência

Parâmetro	Razão T/R (%)	Limite inferior (%)	Limite superior (%)
ASC ₀₋₁	102,18	94,89	110,03
ASC _{0-∞}	102,14	94,92	109,91
C _{max}	100,64	91,88	110,23
T _{max} (dif) (h)	0,00	0,00	0,25

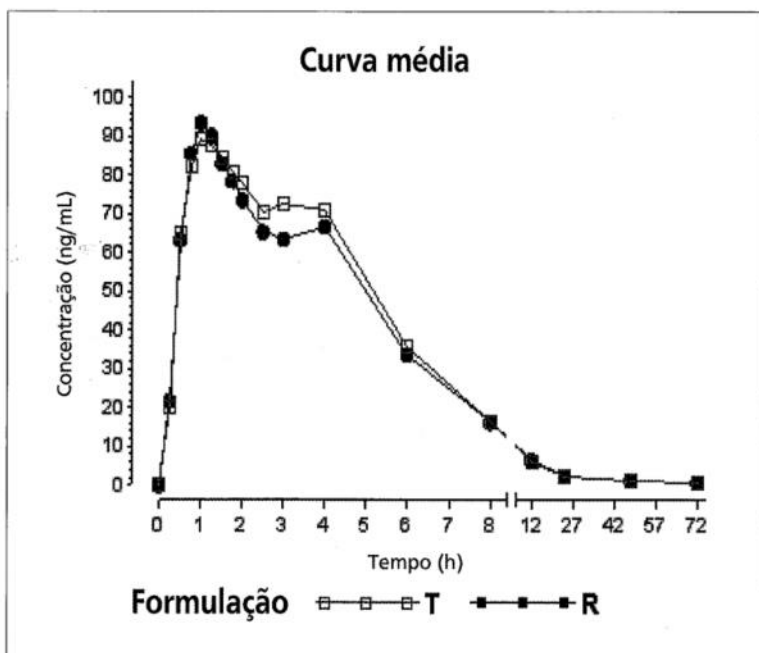


Figura 1 - Curva média da concentração plasmática versus tempo do ibandronato de sódio 72 horas após a administração oral da formulação teste e referência.

DISCUSSÃO

O envelhecimento da população resulta no aumento das taxas de doenças crônico-degenerativas, entre as quais a osteoporose. A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica responsável por fraturas que podem ser desde as sem manifestação clínica até fraturas com sequelas muito dolorosas, podendo levar o paciente a óbito ou à incapacidade física permanente. Com o aumento da osteoporose se tornam necessárias medidas terapêuticas que evitem ou minimizam as consequências causadas pela mesma, como a utilização de medicamentos que aumentam a densida-

de mineral óssea, reduzindo o risco de fraturas causadas pela doença (Souza et al., 2010; Marshall et al., 1996; Szejnfeld et al., 2004).

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea. O ibandronato é um bisfosfonato considerado medicamento de primeira linha para osteoporose, tanto para tratamento como para prevenção. Funcionam inibindo a reabsorção óssea, bloqueando, dessa forma, a saída do cálcio do osso. Inúmeros estudos com ibandronato demonstraram a redução de fraturas como objetivo final. Estamos entrando numa nova era da terapêutica das doenças osteometabólicas, especialmente da osteoporose, passan-

do a ter maior segurança não apenas no diagnóstico, mas também no tratamento adequado da doença (Meunier et al., 1997; Pouilles et al., 1997; Herd et al., 1997; Wimalawansa et al., 1995; Ravn et al., 1996; Adachi et al., 1997; Roux et al., 1998; Geusens et al., 1998; Pitt et al., 1998; Struys et al., 1995; Heilberg et al., 1998; Anderson et al., 1997; Harris et al., 1993; Miller et al., 1997; Van et al., 1998; Storm et al., 1993; Barrett et al., 2004; Pillai et al., 2006; Ravn et al., 2002; Papapoulos et al., 2003; Russell et al., 1999; Russo et al., 2001).

Um método simples foi desenvolvido para realizar a determinação quantitativa do ibandronato de sódio. O método desenvolvido foi validado obedecendo a linearidade, exatidão, precisão e robustez. O tempo de corrida foi o suficiente para a análise de rotina e utilização comercial em estudos farmacocinéticos. Não se encontrou nenhuma interferência de componentes endógenos do plasma ou de outras fontes. O método desenvolvido para plasma humano se comprovou útil para a investigação das características farmacocinéticas no estudo do ibandronato de sódio.

A biodisponibilidade de uma forma farmacêutica se refere à extensão e velocidade de absorção do princípio ativo. Duas formas farmacêuticas são consideradas bioequivalentes quando não há diferenças significativas em relação à biodisponibilidade. Neste estudo, duas formulações de ibandronato de sódio foram avaliadas. A razão média dos parâmetros de C_{max} e ASC₀₋₁ e dos intervalos de confiança de 90% dos medicamentos foi calculada para determinar-se a bioequivalência. As ASC₀₋₁ médias para as formulações teste e referência foram 515,43 ng.h/mL e 504,46 ng.h/mL, para ASC_{0-∞} foram 549,57 ng.h/mL e 538,06 ng.h/mL e para C_{max} foram 104,85 ng/mL e 104,19 ng/mL, respectivamente. As razões foram de 102,18 % para ASC₀₋₁, 102,14 % para ASC_{0-∞} e 100,64 % para C_{max}. Os intervalos de confiança de 90% foram 94,89 - 110,03 % para ASC₀₋₁, 94,92 - 109,91 % para ASC_{0-∞} e 91,88 - 110,23 % para C_{max}.

A ASC₀₋₁ e ASC_{0-∞} são ambas reconhecidas como medidas não contamina-

das pela extensão da absorção. Este estudo demonstrou que o IC de 90% de ASC_{0-1} e $ASC_{0-\infty}$ (após transformação logarítmica dos valores individuais) foram incluídos dentro da faixa de bioequivalência (80% a 125%), dessa forma as duas formulações de ibandronato de sódio são equivalentes para a extensão da absorção. A comparação estatística de C_{max} , ASC_{0-1} e $ASC_{0-\infty}$ indica claramente que não existe uma diferença significante entre as duas formulações de comprimidos de ibandronato de sódio de 150 mg. Os intervalos de confiança de 90% para a relação média (T/R) de C_{max} e AUC_{0-1} estão completamente dentro da faixa de aceitação do FDA (EUA) e da ANVISA. Com base nos resultados farmacocinéticos e estatísticos deste estudo, podemos concluir que a Ibandronato de Sódio comprimido de 150 mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, Brasil) é bioequivalente ao Bonviva® comprimido de 150 mg (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, Brasil), tanto em relação à velocidade quanto à extensão da absorção e que, portanto, o produto testado pode ser considerado intercambiável na prática médica.

SUMMARY

The study was conducted to compare the bioavailability of two formulations of ibandronate sodium 150 mg tablets (ibandronate sodium of Aché S/A testing and formulation of Bonviva® Roche Products Chemicals and Pharmaceuticals S.A. reference formulation, Brazil) in 80 volunteers of both sexes (20 female volunteers in post-menopausal, 20 volunteers sex femino not in menopause and 40 male volunteers). This was an open, replicated, randomized, two-sequence, four-period, crossover in two treatments, in which a group of volunteers received the test formulation and the other reference formulation. Plasma samples were obtained throughout a 72 hours interval. The concentrations of sodium ibandronate were determined by mass spectrometry (UPLC-MS-MS) using deuterated ibandronate as internal standard. From the data obtained, calculate the following pharmacokinetic parameters: AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} .

The geometric mean of ibandronate sodium / Bonviva® 150 mg individual percent ratio were 102.18% for AUC_{0-1} , 102.14% for $AUC_{0-\infty}$ and 100.64% for C_{max} . The 90% confidence intervals were 94, 89 - 110.03%, 94.92 - 109.91%, 91.88 - 110.23%, respectively. Since the confidence intervals 90% for C_{max} and AUC_{0-1} was within the range 80-125% proposed by the FDA and ANVISA (National Agency of Sanitary Surveillance in Brazil), it is concluded that the tablet of sodium ibandronate 150 mg was bioequivalent to Bonviva® tablet of 150 mg and thus the test product may be considered interchangeable in medical practice.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho de pesquisa é cientificamente apoiado por Scentryphar Pesquisa Clínica, Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Souza PM. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. *Rev Bras Ortop* 2010; 45:220-229.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-1259.
- Szejnfeld VL. Osteoporose. *Rev Bras Med* 2004; 61: 417-428.
- Cimaz R. Bisphosphonates in pediatric rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatology on line Journal* 2003; 1:134-139.
- Licata AA. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci* 1997; 313:17-22.
- Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997; 29:55-62.
- Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med* 2009; 360: 53-62.
- Brookler K. Medical treatment of otosclerosis: rationale for use of bisphosphonates. *Int Tinnitus J* 2008; 14: 92-96.
- Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R. Prevention of early post-menopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2784-2791.
- Pouilles JM, Tremolieres F, Roux C, Sebert JL, Alexandre C, Goldberg D. Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporos Int* 1997; 7:213-218.
- Herd PJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1997; 103:92-99.
- Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med* 1995; 99:36-42.
- Ravn P, Clemmesen B, Ritis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996; 19:527-233.
- Heikkinen JE, Selander KS, Laitinen K, Arnala I, Vaananen HK. Short-term intravenous bisphosphonates in prevention of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res* 1997; 12:103-110.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-387.
- Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. CIBLOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1128-1133.
- Geusens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Boonen S, Joly J. Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:724-727.
- Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998; 53:351-356.
- Struys A, Snelder AA, Mulder H. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1995; 99:235-242.
- Heilberg IP, Martini LA, Teixeira SH, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Lobao R. Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. *Nephron* 1998; 79:430-437.
- Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing* 1997; 26:359-365.
- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95:557-567.
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997; 103: 468-476.
- Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br J Rheumatol* 1998; 37:87-94.
- Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, Melsen F. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 8:199-208.
- Barrett J, Worth E, Baus F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:951-965.
- Pillai G, Gieschke R, Goggin T, Barrett J, Worth E, Steimer JL. Population pharmacokinetics of ibandronate in Caucasian and Japanese healthy males and postmenopausal females. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44:655-667.
- Ravn P, Neugebauer G, Christiansen C. Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and clinical response in bone mass and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 30:320-324.
- Papapoulos SE. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2003; 57:417-422.
- Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25:97-106.
- Russo TAL. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45:401-406.