

ASSOCIAÇÃO ENTRE FRATURAS ATÍPICAS DO FÉMUR E O USO DE BIFOSFONATOS – REVISÃO DA LITERATURA

THE ASSOCIATION BETWEEN ATYPICAL FEMORAL FRACTURES AND BIPHOSPHONATES – REVIEW OF THE LITERATURE

¹Miguel Pádua Figueiredo, ¹Marco Pato, ¹Catarina Pereira, ²Fernando Amaral, ³Paulo Felicíssimo

RESUMO

Introdução: Os bifosfonatos são a principal classe farmacológica usada na terapia anti-reabsortiva para a Osteoporose. Apesar da sua eficácia comprovada, vários trabalhos recentes sugeriram uma associação entre estes fármacos e o aparecimento de fraturas atípicas do fémur (FA). **Materiais e Métodos:** Os autores efetuaram uma revisão da literatura relativa a esta temática na língua inglesa e portuguesa. Foram revistos 426 resumos e selecionados 94 artigos para revisão final. **Resultados:** A mudança dos critérios na definição e a qualidade dos estudos realizados são os principais limitadores na compreensão desta associação. Apesar de haver uma associação aparente entre estes fármacos e as FA, a intensidade desta é menos clara. Por outro lado os bifosfonatos têm décadas de experiência clínica, com vários ensaios clínicos e metanálises a demonstrar a sua eficácia a prevenir uma proporção muito mais significativa de fraturas osteoporóticas. **Conclusões:** Os bifosfonatos continuam a ser a escolha de primeira linha no tratamento da Osteoporose. São necessários mais estudos por forma a estabelecer com clareza a relação entre os bifosfonatos e FA e que elucidem como controlar e prevenir este fenómeno.

Palavras-chave: Fraturas Atípicas do fémur; Bifosfonatos

ABSTRACT

Introduction: Biphosphonates are the main class of drugs used in the treatment of Osteoporosis. Despite having their efficacy proven, several papers point to an association between these drugs and atypical femoral fractures. Materials and Methods: The authors reviewed the Portuguese and English literature related to this subject. A total of 426 abstracts were initially reviewed and 94 papers were selected for final analysis. Results: The change of the defining criteria and the quality of the present studies are the main limitation in comprehending this association. Although there is a clear association between these drugs and atypical femoral fractures, its magnitude is less clear. On the other hand, bisphosphonates rely on decades of clinical experience, with several clinical trials and meta-analysis showing their efficacy in preventing a much more significant proportion of osteoporotic fractures. Conclusions: Bisphosphonates should still be the first-line choice regarding the treatment of Osteoporosis. More studies are needed in order to establish a clear relation between biphosphonates and atypical femoral fractures and to help us prevent this phenomenon.

Keywords: Atypical Femoral fractures; Biphosphonates

INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BF) são a principal classe de fármacos utilizados no tratamento da osteoporose, com eficácia comprovada em vários estudos.^{1,2,3} A sua utilização tem no entanto vindo a ser associada a fraturas do fémur com um padrão muito característico e mais recentemente, até de outros ossos longos.⁴ Desde o primeiro relato destas fraturas atípicas (FA) em 2005, que várias séries casuísticas têm sido reportadas alertando a comunidade ortopédica para esta associação.⁵⁻²⁰ A pertinência deste tema prende-se com o facto de, numa população cada vez mais envelhecida, a Osteoporose ser hoje uma epidemia, sendo estes fármacos amplamente utilizados por clínicos de diversas especialidades.

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura científica por forma a sintetizar de forma objetiva a informação disponível.

MATERIAL E MÉTODOS

Criámos uma expressão com os termos genéricos e operadores de Bollean: ((atypical femoral fracture) OR (biphosphonate atypical fracture) OR (atypical femur fracture)). Utilizámos essa expressão nos motores de busca científicos Pubmed, Cielo e Google Scholar, entre as datas de 01.01.2000 e 10.02.2015, tendo obtido 426 resultados. As publicações foram revistas pelos autores e classificadas por grau de evidência de acordo com o Centro de Medicina Baseada na Evidência (<http://www.cebm.net/?o=1025>). Foram excluídos os artigos de opinião, artigos em idiomas além do Inglês e Português e artigos não relacionados com o tema. Às que restaram, foram acrescentadas 19 publicações após a pesquisa individual na bibliografia dos artigos anteriores, tendo obtido um total de 94.

¹ Interno da Formação Específica de Ortopedia, Serviço de Ortopedia B, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

² Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

³ Director do Serviço de Ortopedia B, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

✉ miguel.padua84@gmail.com

RESULTADOS DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS

Em 2009, a *American Bone and Mineral Research Society* (ABMRS), designou um comitê com o objetivo de definir os critérios diagnósticos para esta entidade por forma a uniformizar a investigação futura. Em 2012 este grupo redefiniu esses critérios para as FA, que se resumem na Tabela 1.

Tabela 1: Critérios ABMRS para fraturas atípicas do fêmur.

<ul style="list-style-type: none"> • Todos os Critérios Major obrigatoriamente presentes: <ul style="list-style-type: none"> ○ A fratura localiza-se na diáfise, desde a região subtrocantérica até à região supracondiliana do fêmur. ○ Resulta de um trauma menor ou é atraumática ○ É não cominutiva ou pouco cominutiva ○ Nas fraturas completas o traço é transverso, ou de pequena obliquidade ○ Fraturas completas atingem as duas corticais, podendo ter uma espícula medial; se incompleta, atinge apenas a cortical externa
<ul style="list-style-type: none"> • Critérios Minor (habitualmente estão presentes, mas não são obrigatórios): <ul style="list-style-type: none"> ○ Reação periosteal localizada na cortical externa do local da fratura ○ Espessamento difuso das corticais ao longo da diáfise ○ Pródromo (como dor, que pode ser uni ou bilateral) ○ Bilateralidade (completas ou incompletas) ○ Consolidam com dificuldade

BIOMECÂNICA

As fraturas da extremidade proximal do fêmur são habitualmente características do indivíduo idoso e ocorrem na região trocantérica ou no colo femoral, região de osso predominantemente esponjoso. São fraturas osteoporóticas, em que o osso apresenta características plásticas: perante as forças do trauma, deforma-se até não conseguir absorver mais energia, altura em que cede, libertando a energia absorvida e ocorrendo a fratura. Assim, é frequente a cominuição em mais que dois fragmentos e os traços de fratura helicoidais, resultantes de forças de torção (Fig. 1).

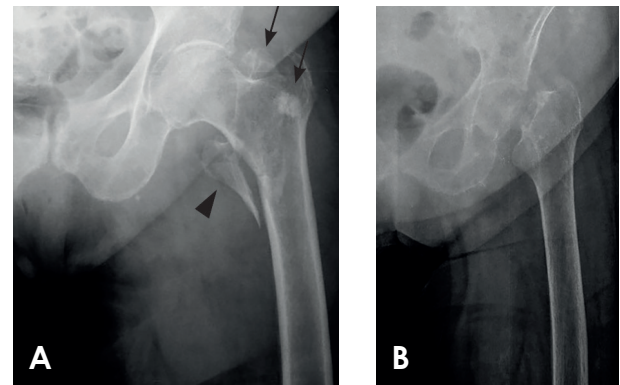


Figura 1: Fraturas típicas osteoporóticas. Note-se as corticais finas com canal medular largo. **A:** Da região trocantérica. A fratura é cominutiva com vários fragmentos de contornos mal definidos no grande trocânter (setas) e o fragmento habitual do pequeno trocânter, por avulsão do psoas-íliaco (ponta de seta). **B:** Do colo femoral.

Nas fraturas atípicas, o traço de fratura ocorre na região mais distal, pelo menos abaixo do pequeno trocânter, em que o osso é predominantemente cortical. O traço é transverso e não cominutivo, sinónimo de menor absorção de energia antes do ponto limite em que ocorre a fratura, o que é característico de osso frágil. Paralelamente, 1/3 destas fraturas ocorre simultaneamente nos dois fêmures,²¹ o que se atribui a uma fragilidade óssea generalizada e não um fenómeno focal. A localização típica destas fraturas na diáfise femoral, especialmente na região subtrocantérica, deve-se à própria biomecânica, pois esta é a área anatómica que está sujeita às forças mais significativas em todo o esqueleto²² (Fig.2A e 2B). Muitas destas fraturas estão ainda associadas a um pródromo de dor localizada à anca e coxa, semanas antes de ocorrer a fratura, o que é característico do processo sinérgico de microfraturas-remodelação, característico das fraturas de stress. Nestes doentes, as radiografias do fémur poderão já evidenciar alterações focais com espessamento da cortical, naquele que virá a ser o foco de fratura macroscópica (Fig.2C e 2D).

PATOGÉNESE ASSOCIADA À TERAPIA ANTI-REABSORTIVA

Os bifosfonatos (alendronato, risendronato, pamidronato, ibandronato, entre outros) são análogos moleculares do pirofosfato, sendo integrados nos cristais de hidroxiapatite

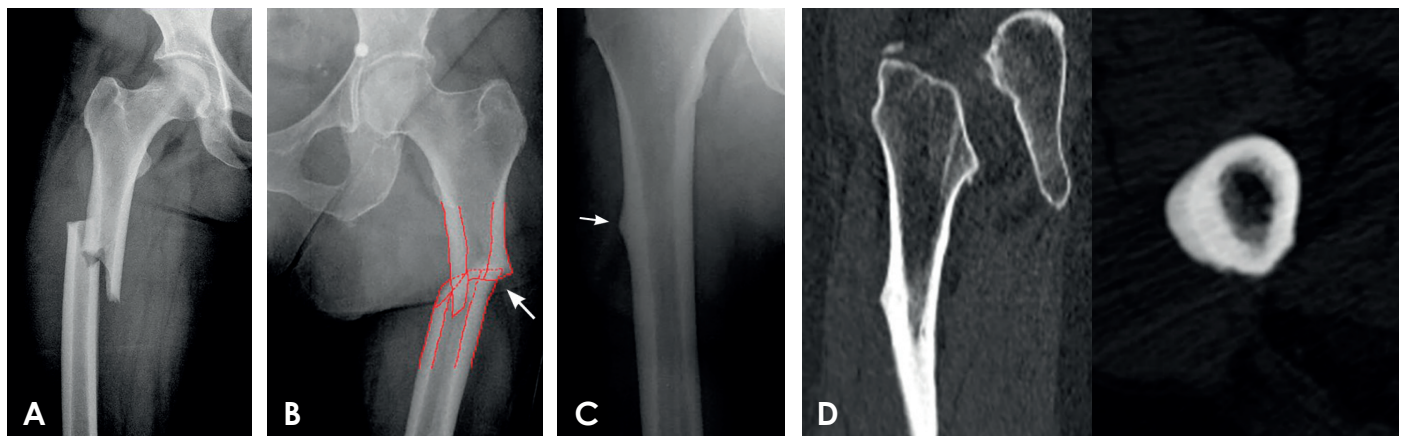


Figura 2: Fraturas atípicas atraumáticas em doentes sob terapia com BF há 5 (A) e 7 (B) anos. São subtrocantéricas, de traço único, transversas com espícula medial, com reação periosteal focal externa (seta). De notar a grande espessura das corticais e densidade geral em comparação com as imagens anteriores. C. Doente sob terapia prolongada com BF, que fez fratura atípica do fémur esquerdo. Apresentava queixas de dor em ambas as coxas com semanas de evolução. Pormenor da Radiografia da coxa direita a destacar o espessamento focal triangular da cortical externa (seta). Este espessamento pode virificar-se na região periosteal ou endosteal. D. Corte coronal e axial de Tomografia Computorizada da mesma doente não sendo evidente traço de fratura macroscópico

durante a normal calcificação da matriz óssea, podendo lá persistir durante vários anos. Esta localização preferencial faz com que sejam absorvidos pelos osteoclastos durante o processo natural de remodelação óssea. Após a absorção, inibem a enzima Farnesil Pirofosfato Sintetase no osteoclasto, o que conduz à apoptose com consequente diminuição da capacidade reabsortiva global. Essa diminuição da reabsorção pode aumentar paradoxalmente a fragilidade óssea, na medida em que estas moléculas se acumulam preferencialmente nas zonas de maior atividade osteogénica, como sejam locais de maior *stress* mecânico em que ocorrem constantemente fenómenos de microfratura-remodelação. Esta associação parece ter um efeito cumulativo, com risco de fratura atípica tanto maior quanto mais prolongado o tempo de medicação.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao RANK-ligando, impedindo a ligação ao seu receptor no osteoclasto e a função desta célula.²³ O mecanismo de ação final assemelha-se assim ao dos BF, apesar de alguma evidência de que obtenham uma maior inibição osteoclástica.²⁴

Alterações na fisiologia micro-reparativa

Biologicamente, ocorrem fissuras microscópicas no osso, com as atividades normais do dia-a-dia. Estas fissuras são constantemente reparadas pelos osteoblastos em resposta à atividade local osteoclástica – remodelação óssea fisiológica.²² Vários trabalhos apontam a inibição desta remodelação pelos BF como a causa para a acumulação destas fissuras microscópicas que eventualmente leva à fragilidade, mas uma verdadeira relação de causalidade está por demonstrar.^{25, 26}

Nas FA, os doentes tendem a apresentar corticais espessadas, um critério minor, mas Giusti apontou este fenómeno como um achado idiopático que propicia ao desenvolvimento da fragilidade e não a um efeito dos BF em si.²⁷ No seu estudo e em outros houve uma percentagem significativa de doentes com FA com corticais espessadas sem estarem sob terapia com BF e não verificou uma diferença significativa na espessura das corticais nas FA com e sem BF. Chen, por sua vez, comparou prospectivamente a espessura das corticais e outros aspectos em três grupos de um coorte: indivíduos saudáveis, indivíduos com osteoporose sob terapia com BF há menos de 1 ano e indivíduos com osteoporose sob terapia com BF há mais de 5 anos, os três grupos sem antecedentes de fratura. Concluiu que não se verificavam diferenças na espessura das corticais, associada ao uso prolongado destes fármacos.²⁸

Alterações da heterogeneidade da matriz

O osso é uma estrutura dinâmica em constante remodelação. Esta ocorre através da ação conjugada entre os dois principais tipos celulares. À medida que os osteoclastos “abrem” caminho pela matriz óssea, os osteoblastos preenchem as margens deste vazio, depositando nova matriz óssea. Chamamos Unidades de Remodelação a estes vazios de forma cônica limitados pelos osteoclastos adiante, pelos osteoblastos à periferia e pelos osteócitos já rodeados de nova matriz à retaguarda. Uma das consequências da inibição osteoclástica pelos BF é o aumento da longevidade das unidades de remodelação. Em vez de serem formadas novas unidades com nova matriz, as mais antigas prevalecem e vão sendo mineralizadas até à sua saturação máxima em hidroxapatite. Como consequência final, obtém-se um osso homogéneo em mineralização.²⁹ Esta homogeneidade aumenta a sua rigidez (energia necessária

para que deforme), mas diminui a sua tenacidade (energia necessária para que parta). Esta dicotomia pode parecer paradoxal, mas pode compreender-se mais facilmente com um paralelismo de mecânica de materiais: um exemplo de material muito rígido mas frágil (pouco tenaz) é o vidro, por oposição à borracha, flexível mas tenaz.

Alterações nas ligações do colagénio

As moléculas de colagénio presentes no osso ligam-se entre si por reações enzimáticas e não-enzimáticas. As ligações enzimáticas, mais fortes, não são alteradas pelos BF. As ligações não-enzimáticas ocorrem pela ação de produtos de glicação avançados, quando açúcares redutores reagem com os grupos amina do colagénio e foi já demonstrado em animais e humanos que estas ligações aumentam a fragilidade óssea.³⁰ A diminuição da remodelação óssea com os BF parece diminuir a remoção destes produtos glicados da matriz óssea em estudos em osso animal,^{31, 32} mas este efeito está por demonstrar em humanos bem como o seu papel na fragilidade óssea.

Outros Fatores

Os mecanismos anteriores não justificam algumas variações nos resultados publicados. A etiologia destas fraturas é muito provavelmente multifatorial, mas pouco se sabe sobre o peso que a componente genética tem nestas fraturas. Alguns trabalhos mostraram uma maior frequência de indivíduos asiáticos em doentes com FA face aos grupos de controlo com fraturas osteoporóticas.³³ Este tipo de estudos foi essencialmente retrospectivo e, à semelhança de outros estudos do tipo,³⁴ está sujeito às variações demográficas entre as várias populações pelo que o viés e o confundimento são aspectos a ter em conta.

Outro fator importante poderá ser a geometria femoral.^{35, 36, 37} Vários trabalhos demonstraram a maior propensão para fraturas trocântéricas e do colo femoral para colos mais valgos e mais longos.^{38, 39} Paralelamente, numa publicação recente, Taormina demonstrou a associação das FA com colos femorais mais varos e mais curtos e doentes com maior índice de massa corporal.⁴⁰ Estes achados vão de encontro aos princípios teóricos pelos quais, neste tipo anatómico, as forças de tensão se transfeririam para a região subtrocantérica lateral e conduziriam a fratura em osso mais frágil. O achado de alguns estudos demográficos em como estas fraturas parecem ter um peso mais importante nas populações asiáticas é mais um dado que suporta esta teoria, dado que nestas populações o arco de curvatura femoral é tendencialmente maior, o que sujeita a região subtrocantérica externa a maiores forças de tensão.⁴¹ No entanto, Chou não encontrou diferenças na geometria femoral entre casos de FA e controlos saudáveis ou com fraturas típicas osteoporóticas na população asiática.⁴²

EVIDÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A incidência destas fraturas é globalmente baixa, estimando-se em aproximadamente 0,4% de todas as fraturas em doentes sob terapia com BF.²⁷ No Ensaio FREEDOM, o denosumabe esteve associado a 2 FA em 8928 doentes.¹⁸

Vários autores tentaram quantificar a variação na incidência das FA e o grau de risco associado aos fármacos anti-reabsortivos em essencialmente três tipos de estudo estatístico.

Alguns estudos demonstraram que a proporção de fraturas subtrocantéricas/diafisárias face às fraturas do colo ou

trocantéricas se manteve constante desde que a utilização dos BF foi aprovada.⁴³ No entanto, a raridade das FA justifica que um hipotético aumento das FA pelo uso destes fármacos não tenha impacto estatístico entre as restantes fraturas subtrocantéricas/diafisárias.

Outros estudos mais direcionados abordaram esta variação de incidência, mas de acordo com a utilização ou não de BF. A maioria destes trabalhos^{44, 45, 46, 47} mas nem todos⁴⁸ falharam em demonstrar uma associação. Este último, um *nested case-control* a partir de um coorte canadiano de doentes sob BF, emparelhou 716 fraturas subtrocantéricas/diafisárias com 3580 (1 para cada 5) de doentes do mesmo coorte sem fraturas. Agruparam os doentes de acordo com a duração do tratamento e constataram uma maior propensão para fraturas deste tipo em doentes sob terapia prolongada (*odds-ratio*: 2,74).

Os estudos de maior qualidade acrescentam à informação do uso de BF, a alocação por observação radiológica.^{49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 27, 57, 58, 59} Nos vários trabalhos, 4-48% das fraturas subtrocantéricas/diafisárias apresentavam critérios de FA. Destas fraturas a percentagem de doentes sob BF variou entre 50-97%, com a maioria dos trabalhos a demonstrar uma forte associação. Os trabalhos reportaram *odds-ratio* entre 2 e 33 para FA associadas a BF.^{57, 58, 48} Esta disparidade foi abordada por Schilcher que a justifica pela mudança de critérios utilizados na classificação de FA entre 2010 e 2013. Este autor propôs uma maior restrição no termo “fratura transversal”, com traço até 15º de obliquidade, após ter encontrado uma maior especificidade para FA associada ao uso de BF dentro destes limites, por oposição aos habituais 30º.⁶⁰ Após outros indicadores neste sentido, o grupo de trabalho da ABMRS acabou por redefinir o critério de obliquidade, com a previsão de que estudos futuros irão demonstrar uma associação mais forte entre as FA e os anti-reabsortivos.

Duas metanálises foram realizadas. Gedmintas *et al.*, reportaram um Risco Relativo (RR) de 1,70 para o aparecimento de FA em doentes sob terapia com BF. Foi feita ainda a análise por subgrupos, consoante o método utilizado para definir FA, em que foram elegíveis para análise 5 estudos de caso controlo e 6 coortes. Nos estudos de caso-controlo o RR global foi de 11,12 e nos coortes 1,52, que os autores chamaram a atenção para

a tendência natural de sobre expressão do evento final (FA) nos estudos de menor evidência científica. Dos estudos que utilizaram a definição da ABMRS para FA, o RR foi também inferior ao RR dos estudos que utilizaram outras definições (11,78 vs. 22,16).⁶¹ Liu *et al.*, analisaram 231.203 doentes, dos quais 53.134 sob terapia com bifosfonatos. No total ocorreram 1208 FA. Dos vários coortes, pôde concluir-se que a terapia com alendronato não aumentou o risco de FA nos primeiros cinco anos, com um *odds-ratio* de 2,55 para FA nos doentes sob alendronato face aos controlos a partir dos cinco anos de tratamento.⁶²

DIAGNÓSTICO

Aproximadamente 70% dos doentes apresentam pródrmo.²⁷ Perante um quadro de dor insidiosa na anca ou na coxa, num doente sob terapia prolongada com BF, este diagnóstico deve ser considerado. Os exames radiológicos de eleição são a radiografia da bacia e radiografias da coxa em 2 planos de ambos os membros. A utilização dos critérios da ABMRS permite definir estas fraturas, completas ou não, como atípicas.

São várias as doenças que aumentam a fragilidade óssea e portanto capazes de provocar fraturas com os critérios clínicos e radiológicos das FA. No entanto, as associadas aos BF devem ser distinguidas de outras etiologias, pela potencial regressão do quadro. O raquitismo nutricional ocorre nos países em vias de desenvolvimento e ocorre nos primeiros anos de vida. No entanto, pode ocorrer sem qualquer outro sintoma, em adultos com dietas particularmente restritivas (Fig. 3). Outras anomalias do metabolismo fosfo-cálcico, como as outras formas de Raquitismo congénito, a Hipofosfatásia, ou a Osteopetrose, apresentam um quadro de sintomas mais pronunciado e que leva ao diagnóstico nos primeiros anos de vida. O mesmo se passa para as formas graves de Osteogénese Imperfeita, em que o quadro sintomático também costuma ser evidente. As fraturas surgem nos primeiros anos de vida, com deformação no crânio, alterações auditivas e oculares e o diagnóstico é por vezes feito por ecografia ainda durante a gestação. A Doença de Paget também cursa com fraturas de fragilidade, mas a patogénese envolve um aumento do

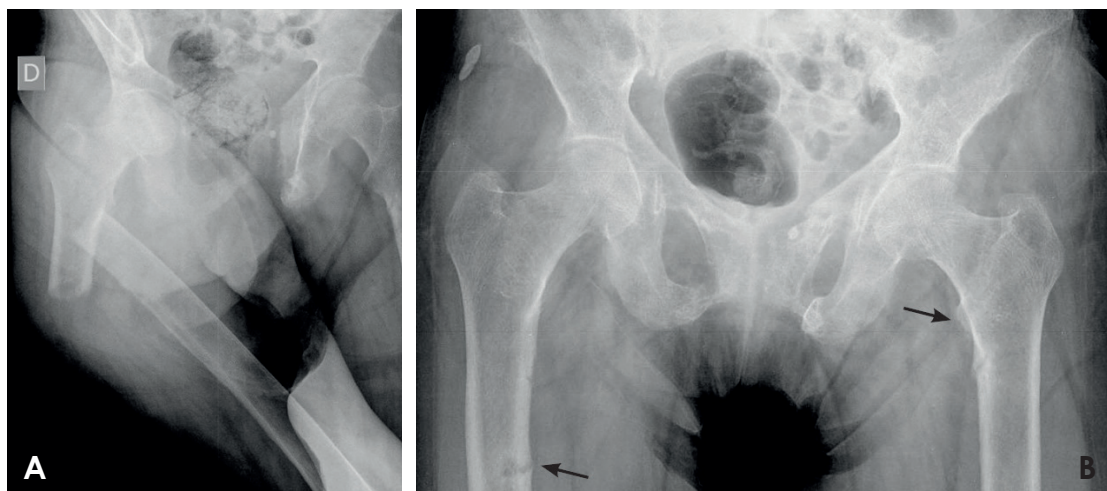


Figura 3: Mulher de 70 anos, hindu com dieta multi-restritiva. Sem antecedentes de terapia anti-reabsortiva. **A.** Teve fratura atraumática da diáfise femoral à direita. De notar que se este fosse o único Rx disponível apresentava os critérios necessários para ser considerada FA: fratura diafisária completa, transversal, não cominutiva e sem trauma. **B.** No entanto, apresentou pródrmo de dor em ambas as coxas durante 2 meses antes da fratura, com fraturas incompleta de ambos os lados a atingir a cortical interna em vez da externa, como consta nos critérios para FA. Além disso, neste Rx é evidente a Osteopénia generalizada, com linhas de *Looser* (setas), características de Osteomalácia e corticais muito finas, pouco compatível com o mecanismo de baixo *turnover* dos BF.

turnover ósseo, por oposição às FA. As alterações radiológicas são generalizadas e dominam o quadro, o que permite facilmente distingui-la destas FA. A Osteodistrofia Renal é também uma causa comum de fratura de fragilidade, mas ocorre em doentes com diagnóstico estabelecido de Insuficiência Renal, por hiperparatiroidismo secundário. Em suma, perante um quadro de fratura do fémur atraumática ou sem trauma significativo este diagnóstico deve ser considerado, mas devem excluir-se outras causas secundárias de fratura de fragilidade. A utilização dos critérios da ABMRS na observação das radiografias deve permitir distinguir estas FA.

TRATAMENTO

Tratamento médico

As atuais orientações recomendam a suspensão de BF para doentes com fratura atípica ou padrão de fratura iminente.

A duração ideal do tratamento com BF não está definida. De acordo com os estudos de doentes sob Alendronato⁶³ ou Risendronato,^{64,65} estes fármacos têm efeito benéfico na prevenção de fratura osteoporótica pelo menos até aos 5 anos de terapia. A partir deste período, a indicação para manter tratamento deve ponderar o risco de fratura de acordo com a densitometria (particularmente a femoral), o uso de outros fármacos, doenças concomitantes e o risco de quedas. Se de acordo com estes critérios se optar por suspender o tratamento, o doente deverá ser vigiado para fratura osteoporótica, descida acentuada do *score* femoral à densitometria e elevação analítica dos parâmetros de *turnover* ósseo a fim de equacionar o reinício da terapia.⁶⁶

A suplementação de Vitamina D oral está recomendada, sendo que alguns estudos recomendam uma dose diária superior (1000 – 2000 UI/dia). A suplementação de Cálcio deve rondar os 1000 – 1200mg/dia. Uma óptima homeostasia do cálcio aumenta a qualidade óssea, melhora a força muscular e consequentemente a prevenção de quedas. Recomenda-se a monitorização regular sérica dos níveis de 25(OH)-Vitamina (< 32mg/dl) e prevenir a elevação de PTH.

A suplementação com teriparatide (PTH recombinante) tem uma ação indutora no processo de consolidação de fraturas e teoricamente poderá ter vantagem nestes doentes. Alguns relatos reportam a aceleração do processo de consolidação,⁶⁷ mas o teriparatide é um fármaco dispendioso e o seu papel nas fraturas atípicas ainda não está definido.²¹

Tratamento cirúrgico

Estas fraturas têm pior prognóstico para consolidação, com maior taxa documentada de não-união.⁶⁸ Os mecanismos não estão totalmente compreendidos, dado que em teoria os BF apenas afetam a remodelação óssea, não interferindo com as fases iniciais de formação do calo e ossificação.

As cavilhas endomedulares apresentam vantagens biológicas sobre os sistemas de placa e parafusos, pois permitem evitar a abordagem direta do foco de fratura, o que preserva o hematoma fraturário, rico em fatores osteogénicos, e evitam maior desperiostização.⁶⁹ As cavilhas permitem a ossificação endocondral, que não é afetada pelos BF, ao contrário dos sistemas de placa e parafusos, que dependem bastante de ossificação intramembranosa, esta sim afetada por estes fármacos. Têm ainda vantagens mecânicas, com maior estabilidade por terem um menor braço de alavanca que os sistemas de placa.

As vantagens mecânicas e biológicas das cavilhas endomedulares faz com que estejam recomendadas nas FA. As cavilhas de secção fechada são seis vezes mais resistentes às forças torsionais que as de secção aberta, pelo que devem ser preferidas. Existem relatos de FA incompletas fixadas profilaticamente com cavilha aberta em que ocorreu falência do dispositivo com progressão para fratura completa.⁷⁰

Em todos os doentes com este tipo de fratura, é mandatório o exame radiográfico ao fémur contralateral para despiste de fratura iminente. Nos casos duvidosos, como em doentes com sintomas mas sem alterações na radiografia, estão indicados exames de imagem mais específicos, como a Ressonância Magnética, a Tomografia Computorizada ou a Cintigrafia. Na profilaxia das fraturas iminentes, estes dispositivos também estão recomendados (ver Prevenção).

PREVENÇÃO

Dos casos revistos, que dispunham de radiografias prévias à fratura aguda, a grande maioria apresentava já alterações radiológicas a nível da cortical externa, seja com um espessamento focal em bico ou com um traço de fratura incompleto, implicando um processo arrastado de fratura de *stress*. Sem tratamento, estas fraturas acabam por progredir para fratura completa com desvio, mesmo sem trauma significativo. À parte do processo patológico em si, o tratamento nesta fase é mais difícil pois implica a necessidade de reduzir a fratura. Por estes motivos, existe uma janela de oportunidade para detectar estas lesões e iniciar o tratamento profilático antes deste “evento” fraturário final.

Em diferentes estudos, Mckenna, Prater e Kim propuseram que incluir a diáfise femoral nas Densitometrias de rotina em doentes sob tratamento com BF poderá ser um exame de primeira linha a utilizar na vigilância dos doentes sob terapia com BF.^{71, 72, 73}

A suspensão dos BF está recomendada.²¹ Alguns autores defendem o tratamento conservador com descarga parcial para os doentes sob BF com evidência radiológica de espessamento cortical localizado, reservando a fixação cirúrgica profilática para os casos com queixas álgicas ou já com evidência de traço de fratura incompleta.¹⁸

No nosso Serviço, acreditamos que em doentes com fratura atípica aguda o período de recuperação irá sujeitar o membro contralateral a cargas superiores ao habitual, o que poderá então levar também à fratura na sua forma aguda nesse membro. Assim, optamos pela fixação profilática do membro contralateral, no mesmo tempo cirúrgico, se este apresentar alterações, ainda que sem traço de fratura incompleta (Fig. 4). Trata-se dum procedimento simples, que aproveita o mesmo período anestésico e permite ao doente iniciar carga mais precocemente. Apesar desta opção, não há ainda estudos prospetivos com grupo de controlo que revelem a história natural destes casos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este tema é bastante recente na discussão científica. A maioria dos estudos prende-se com Casuísticas, Estudos Caso-Controllo e Coortes retrospectivos (Nível de evidência III e IV). Apesar destes apontarem para uma associação positiva entre o uso dos BF e as FA, a relação de causa-efeito entre

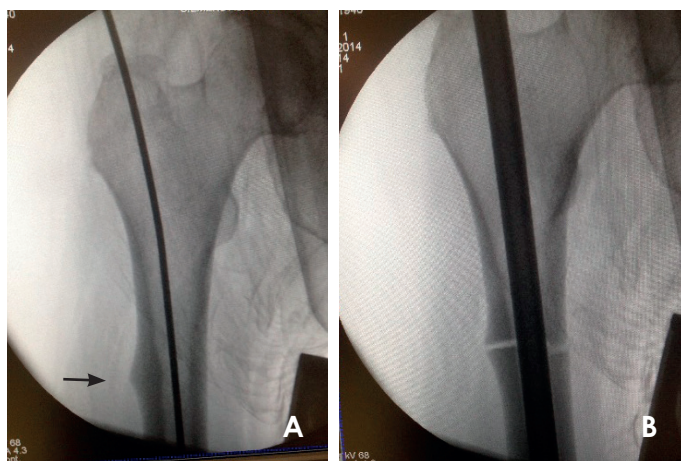


Figura 4: Imagens de fluoroscopia durante fixação profilática do fémur direito de um doente com FA descoaptada do lado contralateral. A. Note-se o espessamento em bico da cortical externa (seta). B. Apesar da preparação do canal medular por fresagem 2mm acima do diâmetro da cavilha escolhida e da introdução manual desta, ocorreu fratura completa, mesmo sem haver história de pródromo. Este caso evidencia a extrema fragilidade deste osso.

ambos não é ainda invocável, de acordo com os critérios de causalidade de Hill.⁷⁴ Além disso, a maioria dos estudos aponta para uma percentagem significativa de fraturas atípicas em doentes sem terapêutica anti-reabsortiva, sendo evidente de que haverá outras causas para estas fraturas e provavelmente a sua origem é multifatorial. Uma análise retrospectiva de 2013, que comparou casos de FA com controlos de fraturas femorais típicas osteoporóticas, apontou como fator de risco primário

a hipocalcémia com resposta inadequada de PTH. Fatores de risco secundários foram idade ligeiramente mais jovem, terapia com BF, obesidade e menopausa mais precoce (<45 anos).⁷⁵ Outros fatores parecem ser ainda a utilização de corticoides e inibidores da bomba de prótons.²⁷ De qualquer modo, uma análise estatística da literatura publicada demonstrou uma tendência global para uma correlação entre o uso de BF e FA, fraturas subtrocantéricas e fraturas diafisárias femorais e não encontrou viés de publicação significativo.⁷⁶

Independentemente de se vir a determinar uma relação de causalidade atribuível aos BF, as FA são raras. À luz da evidência atual, estes são ainda fármacos de eleição na prevenção das muito mais frequentes fraturas osteoporóticas “típicas”, não estando em causa a sua aplicação no tratamento da Osteoporose à evidência atual.

Esta revisão salienta a aparente associação entre as FA e os bifosfonatos, não estando demonstrada relação de causa-efeito. Outros fatores metabólicos têm certamente importância na etiologia destas fraturas. Esta entidade e a sua expressão clínica e radiológica devem ser do conhecimento de todos os clínicos que lidam com doentes geriátricos, particularmente se sob terapia anti-reabsortiva. Os doentes sob terapia prolongada com BF podem beneficiar dum período de interrupção farmacológica, principalmente se houver evidência de melhoria da densidade óssea.

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento externo ou qualquer conflito de interesse na realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Bilezikian JP Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 2009 Feb;122(2 Suppl):S14-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.003.
2. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013 Jan;126(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023.
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998 Dec 23-30;280(24):2077-82.
4. Bissonnette L, April PM, Dumais R, Boire G, Roux S. Atypical fracture of the tibial diaphysis associated with bisphosphonate therapy: a case report. *Bone.* 2013 Oct;56(2):406-9. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.012.
5. Hayashi K¹, Aono M, Shintani K, Kazuki K. Bisphosphonate-related atypical femoral fracture with bone metastasis of breast cancer: case report and review. *Anticancer Res.* 2014 Mar;34(3):1245-9.
6. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res.* 2009 Oct;24(10):1736-40. doi: 10.1359/jbmr.090408.
7. Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. Alendronate-related femoral diaphysis fracture--what should be done to predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side? *Osteoporos Int.* 2010 Apr;21(4):701-3. doi: 10.1007/s00198-009-0986-y.
8. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Takeda T, Matsumoto H. Seven years' experience with alendronate in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2010 Apr 26;6:201-6.
9. Bamrungsong T, Pongchaiyakul C. Bilateral atypical femoral fractures after long-term alendronate therapy: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2010 May;93(5):620-4.
10. Flores Santos F, Pinheiro da Silva J, Felicíssimo P. Atypical femoral fractures associated with long-term treatment with bisphosphonates. *Acta Med Port.* 2013 Nov-Dec;26(6):746-50.
11. Gopal GK¹, Tam KL, Krishnan SP, Maddern IL. Bisphosphonate-associated atypical subtrochanteric femur fractures in the older patient. *N Z Med J.* 2014 Feb 14;127(1389):81-5.
12. Villiers J¹, Clark DW², Jeswani T³, Webster S¹, Hepburn AL¹. An atraumatic femoral fracture in a patient with rheumatoid arthritis and osteoporosis treated with denosumab. *Case Rep Rheumatol.* 2013;2013:249872. doi: 10.1155/2013/249872.

13. Schilcher J¹, Aspenberg P. Atypical fracture of the femur in a patient using denosumab--a case report. *Acta Orthop*. 2014 Feb;85(1):6-7. doi: 10.3109/17453674.2014.885355.
14. Lampropoulou-Adamidou K¹, Tournis S², Balanika A³, Antoniou I², Stathopoulos IP¹, Baltas C⁴, et al. Sequential treatment with teriparatide and strontium ranelate in a postmenopausal woman with atypical femoral fractures after long-term bisphosphonate administration. *Hormones (Athens)*. 2013 Oct-Dec;12(4):591-7.
15. Thompson RN¹, Armstrong CL², Heyburn G². Bilateral atypical femoral fractures in a patient prescribed denosumab - a case report. *Bone*. 2014 Apr;61:44-7. doi: 10.1016/j.bone.2013.12.027.
16. Vaishya R¹, Vaish A, Nadeem A. Bisphosphonate-induced atypical subtrochanteric femoral fracture. *BMJ Case Rep*. 2013 Nov 28;2013. pii: bcr2013201931. doi: 10.1136/bcr-2013-201931.
17. Tarazona-Santabalbina FJ¹, Aguilera-Fernández L. Bisphosphonate long-term treatment related bilateral subtrochanteric femoral fracture. Can teriparatide be useful? *Aging Clin Exp Res*. 2013 Oct;25(5):605-9. doi: 10.1007/s40520-013-0137-3.
18. Bone HG¹, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4483-92. doi: 10.1210/jc.2013-1597.
19. Jo YR¹, Kim HW, Moon SH, Ko YJ. A case report of long-term bisphosphonate therapy and atypical stress fracture of bilateral femur. *Ann Rehabil Med*. 2013 Jun;37(3):430-2. doi: 10.5535/arm.2013.37.3.430.
20. Dandinoğlu T¹, Akarsu S, Karadeniz M, Tekin L, Arıbal S, Kırıl MZ. Can long-term bisphosphonate use causes low-energy fractures? A case report. *Osteoporos Int*. 2014 Feb;25(2):773-6. doi: 10.1007/s00198-013-2428-0.
21. Shane E¹, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998.
22. Bentolila V¹, Boyce TM, Fyhrle DP, Drumb R, Skerry TM, Schaffler MB. Intracortical remodeling in adult rat long bones after fatigue loading. *Bone*. 1998 Sep;23(3):275-81.
23. Yasuda H¹, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 31;95(7):3597-602.
24. Brown JP¹, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009 Jan;24(1):153-61. doi: 10.1359/jbmr.080901.
25. Odvina CV¹, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1294-301.
26. Goh SK¹, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Mar;89(3):349-53.
27. Giusti A¹, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone*. 2011 May 1;48(5):966-71. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.033.
28. Chen F¹, Wang Z¹, Bhattacharyya T². Absence of femoral cortical thickening in long-term bisphosphonate users: implications for atypical femoral fractures. *Bone*. 2014 May;62:64-6. doi: 10.1016/j.bone.2014.01.011.
29. Donnelly E¹, Meredith DS, Nguyen JT, Gladnick BP, Rebolledo BJ, Shaffer AD, et al. Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures. *J Bone Miner Res*. 2012 Mar;27(3):672-8. doi: 10.1002/jbmr.560.
30. Karim L¹, Vashishth D. Heterogeneous glycation of cancellous bone and its association with bone quality and fragility. *PLoS One*. 2012;7(4):e35047. doi: 10.1371/journal.pone.0035047.
31. Tang SY¹, Zeenath U, Vashishth D. Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone*. 2007 Apr;40(4):1144-51. Epub 2006 Dec 21.
32. Saito M¹, Mori S, Mashiba T, Komatsubara S, Marumo K. Collagen maturity, glycation induced-pentosidine, and mineralization are increased following 3-year treatment with incadronate in dogs. *Osteoporos Int*. 2008 Sep;19(9):1343-54. doi: 10.1007/s00198-008-0585-3.
33. Marcano A¹, Taormina D, Egol KA, Peck V, Tejwani NC. Are race and sex associated with the occurrence of atypical femoral fractures? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):1020-7. doi: 10.1007/s11999-013-3352-5.
34. Lo JC¹, Huang SY, Lee GA, Khandelwal S, Provus J, Ettinger B, et al. Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone*. 2012 Jul;51(1):181-4. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.632.
35. Takada J¹, Katahira G, Iba K, Yoshizaki T, Yamashita T. Hip structure analysis of bisphosphonate-treated Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2011 Jul;29(4):458-65. doi: 10.1007/s00774-010-0242-8.
36. Greenspan SL¹, Beck TJ, Resnick NM, Bhattacharya R, Parker RA. Effect of hormone replacement, alendronate, or combination therapy on hip structural geometry: a 3-year, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2005 Sep;20(9):1525-32.

37. Hagen JE¹, Miller AN², Ott SM³, Gardner M⁴, Morshed S⁵, Jeray K⁶, et al. Association of atypical femoral fractures with bisphosphonate use by patients with varus hip geometry. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Nov 19;96(22):1905-9. doi: 10.2106/JBJS.N.00075.
38. Gnudi S¹, Ripamonti C, Gualtieri G, Malavolta N. Geometry of proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women. *Br J Radiol.* 1999 Aug;72(860):729-33.
39. Gnudi S¹, Sitta E, Pignotti E. Prediction of incident hip fracture by femoral neck bone mineral density and neck-shaft angle: a 5-year longitudinal study in post-menopausal females. *Br J Radiol.* 2012 Aug;85(1016):e467-73. doi: 10.1259/bjr/57130600.
40. Taormina DP¹, Marcano AI², Karia R³, Egol KA⁴, Tejwani NC⁵. Symptomatic atypical femoral fractures are related to underlying hip geometry. *Bone.* 2014 Jun;63:1-6. doi: 10.1016/j.bone.2014.02.006.
41. Tang WM¹, Chiu KY, Kwan MF, Ng TP, Yau WP. Sagittal bowing of the distal femur in Chinese patients who require total knee arthroplasty. *J Orthop Res.* 2005 Jan;23(1):41-5.
42. Chou AC¹, Ng AC², Png MA³, Chua DT⁴, Ng DC⁵, Howe TS⁶, et al. Bone cross-sectional geometry is not associated with atypical femoral fractures in Asian female chronic bisphosphonate users. *Bone.* 2015 Oct;79:170-5. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.003.
43. Nieves JW¹, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int.* 2010 Mar;21(3):399-408. doi: 10.1007/s00198-009-0962-6.
44. Abrahamsen B¹, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res.* 2009 Jun;24(6):1095-102. doi: 10.1359/jbmr.081247.
45. Hsiao FY¹, Huang WF, Chen YM, Wen YW, Kao YH, Chen LK, et al. Hip and subtrochanteric or diaphyseal femoral fractures in alendronate users: a 10-year, nationwide retrospective cohort study in Taiwanese women. *Clin Ther.* 2011 Nov;33(11):1659-67. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.006.
46. Kim SY¹, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res.* 2011 May;26(5):993-1001. doi: 10.1002/jbmr.288.
47. Vestergaard P¹, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int.* 2011 Mar;22(3):993-1001. doi: 10.1007/s00198-010-1512-y.
48. Park-Wyllie LY¹, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011 Feb 23;305(8):783-9. doi: 10.1001/jama.2011.190.
49. Lenart BA¹, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int.* 2009 Aug;20(8):1353-62. doi: 10.1007/s00198-008-0805-x.
50. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2010 May 13;362(19):1848-9. doi: 10.1056/NEJMc0910389.
51. Thompson RN¹, Phillips JR, McCauley SH, Elliott JR, Moran CG. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Mar;94(3):385-90. doi: 10.1302/0301-620X.94B3.27999.
52. Dell RM¹, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012 Dec;27(12):2544-50. doi: 10.1002/jbmr.1719.
53. Meier RP¹, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med.* 2012 Jun 25;172(12):930-6. doi: 10.1001/archinternmed.2012.1796.
54. Warren C¹, Gilchrist N, Coates M, Frampton C, Helmore J, McKie J, et al. Atypical subtrochanteric fractures, bisphosphonates, blinded radiological review. *ANZ J Surg.* 2012 Dec;82(12):908-12. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06199.x.
55. Shkolnikova J¹, Flynn J, Choong P. Burden of bisphosphonate-associated femoral fractures. *ANZ J Surg.* 2013 Mar;83(3):175-81. doi: 10.1111/ans.12018.
56. Beaudouin-Bazire C¹, Dalmas N, Bourgeois J, Babinet A, Anract P, Chantelot C, et al. Real frequency of ordinary and atypical sub-trochanteric and diaphyseal fractures in France based on X-rays and medical file analysis. *Joint Bone Spine.* 2013 Mar;80(2):201-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.012.
57. Schilcher J¹, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1728-37. doi: 10.1056/NEJMoa1010650.
58. Feldstein AC¹, Black D, Perrin N, Rosales AG, Friess D, Boardman D, et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res.* 2012 May;27(5):977-86. doi: 10.1002/jbmr.1550.
59. Bottai V¹, Giannotti S, Dell'osso G, De Paola G, Menconi A, Falossi F, et al. Atypical femoral fractures: retrospective radiological study of 319 femoral fractures and presentation of clinical cases. *Osteoporos Int.* 2014 Mar;25(3):993-7. doi: 10.1007/s00198-013-2546-8.
60. Schilcher J¹, Koeppen V, Ranstam J, Skripitz R, Michaëlsson K, Aspenberg P. Atypical femoral fractures are a separate entity, characterized by highly specific radiographic features. A comparison of 59 cases and 218 controls. *Bone.* 2013 Jan;52(1):389-92. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.016.
61. Gedmintas L¹, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2013 Aug;28(8):1729-37. doi: 10.1002/jbmr.1893.
62. Liu L, Li C, Yang P, Zhu J, Gan D, Bu L, et al. Association between alendronate and atypical femur fractures: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2015 Mar;4(1):58-64. doi: 10.1530/EC-14-0120.

63. Black DM¹, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
64. Mellström DD¹, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004 Dec;75(6):462-8.
65. Sorensen OH¹, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003 Feb;32(2):120-6.
66. Chiha M¹, Myers LE, Ball CA, Sinacore JM, Camacho PM. Long-term follow-up of patients on drug holiday from bisphosphonates: real-world setting. *Endocr Pract*. 2013 Nov-Dec;19(6):989-94. doi: 10.4158/EP12425.OR.
67. Fukuda F, Kurinomaru N, Hijioka A. Weekly Teriparatide for Delayed Unions of Atypical Subtrochanteric Femur Fractures. *Biol Ther*. 2014 Dec;4(1-2):73-9. doi: 10.1007/s13554-014-0013-5.
68. Shane E¹, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010 Nov;25(11):2267-94. doi: 10.1002/jbmr.253.
69. Saleh A, Hegde VV, Potty AG, Lane JM. Bisphosphonate therapy and atypical fractures. *Orthop Clin North Am*. 2013 Apr;44(2):137-51. doi: 10.1016/j.ocl.2013.01.001.
70. Fang C¹, Chau JY², Woo SB², Lau TW¹, Kwan K¹, Leung F³. Propagation of bisphosphonate-related femoral stress fractures despite femoral nailing: a cautionary tale from 2 cases. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2014 Mar;5(1):14-7. doi: 10.1177/2151458514522058.
71. McKenna MJ¹, van der Kamp S, Heffernan E, Hurson C. Incomplete atypical femoral fractures: assessing the diagnostic utility of DXA by extending femur length. *J Clin Densitom*. 2013 Oct-Dec;16(4):579-83. doi: 10.1016/j.jocd.2013.06.004.
72. Kim S¹, Yang KH, Lim H, Lee YK, Yoon HK, Oh CW, et al. Detection of prefracture hip lesions in atypical subtrochanteric fracture with dual-energy x-ray absorptiometry images. *Radiology*. 2014 Feb;270(2):487-95. doi: 10.1148/radiol.13122691. Epub 2013 Oct 28.
73. Prater GL¹, Jankowski LG², Peace F³, Nunnally N⁴, Burroughs L⁴, Morgan SL⁵. The effect of extending femur scan length on BMD results on the Hologic Discovery-W scanner. *J Clin Densitom*. 2014 Oct-Dec;17(4):518-21. doi: 10.1016/j.jocd.2013.09.019. Epub 2013 Oct 29.
74. Unnanuntana A¹, Saleh A, Mensah KA, Kleimeyer JP, Lane JM. Atypical femoral fractures: what do we know about them?: AAOS Exhibit Selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Jan 16;95(2):e8 1-13. doi: 10.2106/JBJS.L.00568.
75. Franceschetti P¹, Bondanelli M, Caruso G, Ambrosio MR, Lorusso V, Zatelli MC, et al Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone*. 2013 Oct;56(2):426-31. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.010.
76. Liu J¹, Zhang HX, Lu XX, Hu JJ, Deng LF. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: sensitivity and trim and fill studies. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 Feb;18(2):117-22. doi: 10.1089/gtmb.2013.0331.