

PORTARIA Nº

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições, Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a osteoporose no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SC-TIE/MS e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da osteoporose, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da osteoporose.

Art. 3º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º - Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 470, de 24 de julho de 2002.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS OSTEOPOROSE

1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a elaboração deste Protocolo foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo.

Na base Medline/Pubmed (01/10/2012):

A busca pelos unitermos "Osteoporosis"[Mesh] AND "Fractures, Bone"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh], limitada a estudos em humanos, em língua inglesa, sob os tópicos ensaios clínicos randomizados e meta-análises, resultou em 253 artigos.

Na base Embase (01/10/2012):

A busca pelos unitermos 'osteoporosis'/exp/mj AND 'therapy'/exp/mj, limitada a estudos em humanos, em língua inglesa, sob os tópicos ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, resultou em 221 artigos.

Na base Cochrane (01/10/2012):

A busca com o termo Osteoporosis resultou em 314 revisões sistemáticas, sendo 46 revisões da Cochrane.

Foram selecionados para revisão artigos avaliando incidência de fraturas osteoporóticas, devido à relevância clínica deste desfecho.

Também foram acrescentados outros textos não indexados de interesse e consultados o UpToDate versão 18.3 e livros textos da área.

2 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença ósteo-metabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade para fraturas (1). As complicações clínicas da osteoporose incluem não só as fraturas, mas também dor crônica, deformidade, depressão, perda da independência e aumento da mortalidade (2). Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo de suas vidas. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% morrem nos 3 meses subsequentes e 20% morrem no ano seguinte a fratura, conforme dados norte americanos (2). Pesquisa conduzida no Rio de Janeiro, em hospitais públicos, revelou uma mortalidade de 23,6% nos três meses subsequentes à fratura do fêmur (3).

Estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões em 1980 para 15 milhões no ano 2000 (4). No Brasil, são escassos os dados precisos sobre prevalência de osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como dos custos relacionados a esses eventos. Em um estudo realizado em Recife, a prevalência de osteoporose em 627 mulheres com idade igual ou superior a 50 anos foi de 28,8% na coluna lombar e 18,8% no colo do fêmur. A prevalência de fraturas vertebrais, sintomáticas ou não, foi de 20% entre mulheres com idade entre 50 e 59 anos e se elevou para 81,8% entre 80 e 89 anos (5). No Rio de Janeiro, em 2005, um estudo epidemiológico realizado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) sobre a prevalência de osteoporose no sexo masculino acima de 50 anos com 712 indivíduos mostrou que a prevalência global de osteoporose foi de 19,5% (6). Em relação às fraturas de quadril em idosos, em Fortaleza, a incidência foi de 27,5 e 13,0 por 10.000 habitantes/ano para os sexos feminino e masculino, respectivamente (7).

A definição clínica de osteoporose é baseada tanto na evidência clínica de fratura como na medida da densidade mineral óssea, por meio do exame de densitometria óssea, expressa em gramas por centímetro quadrado. A National Osteoporosis Foundation (NOF), fundação norte-americana de estudo da osteoporose, caracteriza a doença pelo aumento da fragilidade óssea e do risco de fratura, especialmente no que se refere a fraturas em coluna vertebral e quadril (8). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea está igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem, e osteopenia ou baixa massa óssea, quando a densidade mineral óssea encontra-se entre 1 a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem. (WHO scientific ...incluir na lista de referencias) Assim, o número de desvios padrão abaixo do normal, também conhecido como escore T, deve ser usado para definir osteoporose. A osteoporose grave ou estabelecida, segundo a NOF, se refere a uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se abaixo de 2,5 desvios padrão acompanhada de pelo menos uma fratura por fragilidade óssea (8).

A osteoporose pode ser classificada com base na sua etiologia. A osteoporose primária, que é a forma mais comum, é diagnosticada na ausência de doenças, uso de medicamentos ou outras condições que levem à diminuição da massa óssea. A osteoporose secundária é diagnosticada quando esta diminuição é atribuída a outra doença ou ao uso de medicamentos (9, 10).

As doenças associadas à osteoporose secundária são as seguintes (9, 10):

- Doenças endócrinas: hipogonadismo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia;

- Doenças gastrointestinais: doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, cirrose biliar primária, cirurgias de bypass gástrico, gastrectomias;

- Outras doenças crônicas: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico, doença pulmonar obstrutiva crônica, acidose tubular renal, hipercaleiúria idiopática, mieloma múltiplo, doença metastática, mastocitose sistêmica, distúrbios hereditários do tecido conjuntivo, osteogênese imperfeita, síndrome de imunodeficiência adquirida;

- Transplante de órgãos;
- Distúrbios nutricionais: deficiência ou insuficiência de vitamina D, deficiência de cálcio, ingestão excessiva de álcool, anorexia nervosa, nutrição parenteral.

Alguns medicamentos podem estar associados à osteoporose secundária (10), TAIS COMO:

- com risco bem definido: glicocorticoides, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e, em menor escala, carbamazepina e ácido valpróico), agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, micofenolato), anticoagulantes (heparina não fracionada e, em menor escala, heparina de baixo peso molecular, a longo prazo), agentes hormonais e antihormonais (depo-medroxiprogesterona, tamoxifeno nas mulheres na pré-menopausa, inibidores da aromatase nas mulheres na pós-menopausa, agonistas do GnRH dose supressiva de hormônio tireoideano), pioglitazona e risogliazona;

- com risco possível: lítio, antipsicóticos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, topiramato, inibidores da bomba de prótons

A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade nas pessoas idosas. A dificuldade e o alto custo do tratamento para o sistema de saúde tornam pertinente o desenvolvimento de métodos capazes de identificar o grupo de maior risco para que sejam implantadas medidas preventivas de fraturas osteoporóticas. Embora uma diminuição da massa óssea esteja associada ao aumento do risco de fratura, o escore T indica risco relativo e não risco absoluto para fraturas. Cerca de 80% das fraturas por fragilidade óssea ocorrem em pacientes com escore T maior que -2,5 desvios padrão (11).

Um estudo publicado em 2005 sobre o custo médio da hospitalização para tratamento cirúrgico da fratura osteoporótica de quadril por paciente revelou uma cifra de R\$ 24.000,00 no sistema privado de saúde brasileiro, e mostrou que apenas 24% dos pacientes receberam tratamento clínico, inclusive medicamentoso para osteoporose após a fratura (12). No exterior, a maioria dos pacientes que sofre fraturas por fragilidade óssea não recebe tratamento adequado para osteoporose (10, 13)

O alto custo da realização da densitometria óssea, bem como do seu poder preditivo afasta a possibilidade de rastreamento populacional amplo e aleatório utilizando este método. (8,14) Entretanto, restringindo-se a realização da densitometria óssea à população que apresenta fatores de risco clínico para diminuição de densidade mineral óssea e desenvolvimento de fratura melhora-se o desempenho no rastreamento de pessoas em maior risco de fraturas. Entre os fatores de risco clínico para desenvolvimento de osteoporose destacam-se: idade, sexo, índice de massa corporal, estilo de vida e história familiar.

O pico de massa óssea é atingido no final da adolescência e mantém-se até a quinta década pela ingestão alimentar adequada de cálcio e vitamina D, e prática de exercício físico. A partir de então, ocorre progressiva perda de massa óssea, o que é acentuado em mulheres no período pós-menopausa. Os indivíduos com baixo peso, sedentários, pacientes idosos que apresentam perda de peso, com história de anorexia nervosa ou amenorreia do atleta, apresentam risco elevado de osteoporose. Outros fatores associados com aumento do risco para desenvolvimento da osteoporose incluem as doenças que requerem tratamento com glicocorticoides, história familiar de doença óssea e hipogonadismo masculino. (2,4,14)

Existem evidências de uma relação entre inúmeros fatores e risco de fratura, sendo o desfecho mais avaliado a fratura de quadril. Os fatores descritos abaixo apresentam o maior valor preditivo para risco de fratura (15, 16):

- idade;
- fratura osteoporótica prévia;
- baixo peso ou baixo índice de massa corporal ou perda de peso;

- uso de glicocorticoide (dose superior a 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por 3 meses ou mais);

- uso de alguns anticonvulsivantes (por interferência no metabolismo da vitamina D);

- sedentarismo;
- hiperparatireoidismo primário;
- anorexia nervosa;
- gastrectomia;
- anemia perniciosa;
- hipogonadismo masculino.

Considera-se menopausa precoce e história familiar de fratura osteoporótica como fatores de risco moderado. Quando analisando estes fatores de risco, deve-se levar em consideração que grande parte dos estudos realizados incluíram apenas indivíduos caucasianos com idade superior a 50 anos, e apenas a metade deles incluiu o sexo masculino. (2,8)

Dentre os fatores de risco para uma segunda fratura de quadril, podem-se destacar quedas prévias (17), déficit cognitivo, internação em instituição de longa permanência, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e um conceito negativo da própria saúde (18).

As quedas ocupam especial destaque na gênese da fratura osteoporótica (11). Mais de 90 % das fraturas de quadril são resultantes de quedas. Cerca de 30% de todos os idosos caem, em média, pelo menos uma vez ao ano, sendo que 5% destas quedas resultam em fraturas. Em instituições para idosos e hospitais, aproximadamente 10% a 25% das quedas resultam em fratura, laceração ou outra causa de hospitalização (19, 20).

Como as fraturas osteoporóticas ocorrem frequentemente em decorrência de quedas, principalmente na população idosa, é de suma importância considerar os fatores de risco para quedas. Os mais importantes são as alterações do equilíbrio, alterações visuais, deficiências cognitivas, declínio funcional e uso de medicamentos psicoativos e anti-hipertensivos. Uma história de duas quedas ou mais nos últimos 6 meses pode configurar o paciente idoso como um "caidor", demandando cuidados preventivos específicos (11).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para a sua prevenção e para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

M80.0 Osteoporose pós-menopáusicas com fratura patológica

M80.1 Osteoporose pós-ooforectomia com fratura patológica

M80.2 Osteoporose de desuso com fratura patológica

M80.3 Osteoporose por má absorção pós-cirúrgica com fratura patológica

M80.4 Osteoporose induzida por drogas com fratura patológica

M80.5 Osteoporose idiopática com fratura patológica

M80.8 Outras osteoporoses com fratura patológica

M81.0 Osteoporose pós-menopáusicas

M81.1 Osteoporose pós-ooforectomia

M81.2 Osteoporose de desuso

M81.3 Osteoporose devido a má absorção pós-cirúrgica

M81.4 Osteoporose induzida por drogas

M81.5 Osteoporose idiopática

M81.6 Osteoporose localizada

M81.8 Outras osteoporoses

M82.0 Osteoporose na mielomatose múltipla
M82.1 Osteoporose em distúrbios endócrinos
M82.8 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da osteoporose pode ser clínico quando indivíduos com fatores de risco apresentam fratura osteoporótica.

O diagnóstico também é estabelecido pela medida de baixa densidade mineral óssea pela densitometria óssea (DMO) por área (areal) pela técnica de absorciometria por raio X com dupla energia (DXA). A DMO é expressa em termos de grama de mineral por centímetro quadrado analisado (g/cm²). Quando a DMO do paciente é comparada a de adultos jovens normais do mesmo sexo, obtém-se o escore T (Quadro 1), e, quando comparada com aquela esperada para pessoas normais da mesma idade e sexo, obtém-se o escore Z. A diferença entre a DMO do paciente e o padrão normal é expressa por desvios-padrão acima ou abaixo do valor comparado. Geralmente 1 desvio padrão equivale a 10% a 15 % do valor da DMO em g/cm².

Quadro 1 - Critérios densitométricos da Organização Mundial da Saúde*(14)

Categoria	Escore T
Normal	Até -1.
Osteopenia	Entre -1 e -2,5.
Osteoporose	Até -2,5.
Osteoporose estabelecida	Até -2,5 associada a fratura de fragilidade.

* Critérios estabelecidos para: coluna lombar, colo do fêmur ou terço médio do rádio.

As indicações para realização de DMO são as seguintes (8, 21, 22):

- Mulheres com idade igual ou superior a 65 anos e homens com idade igual ou superior a 70 anos, independentemente da presença de fatores de risco clínico;

- Mulheres na pós menopausa e homens com idade entre 50 e 69 anos com perfil de risco clínico para fratura;

- Mulheres no período peri-menopausa se houverem fatores de risco específicos associados a um risco aumentado de fratura tais como: baixo peso corporal, fratura prévia por baixo trauma ou uso de medicamentos de risco bem definido;

- Adultos que sofreram fratura após os 50 anos de idade;
- Indivíduos com anormalidades vertebrais radiológicas;
- Adultos com condições associadas a baixa massa óssea ou perda óssea como artrite reumatoide ou uso de glicocorticoides numa dose diária de 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses.

A OMS desenvolveu o FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), uma ferramenta para avaliação de risco de fratura com objetivo de calcular a probabilidade de uma fratura, nos próximos 10 anos, de quadril, ou de outra fratura osteoporótica importante (definida com uma fratura clínica de vértebra, quadril, antebraço ou úmero). (23)

O FRAX calcula o risco maior de fratura osteoporótica com base na validação internacional de fatores individuais de risco, incluindo: idade, sexo, peso, altura, ocorrência de fratura prévia, história de fratura de quadril em mãe ou pai, tabagismo atual, uso de glicocorticoides (5 mg de prednisona ou equivalente por dia por período igual ou maior que 3 meses), presença de artrite reumatoide, presença de outras condições clínicas associadas a osteoporose (exemplo: hipogonadismo, doença hepática crônica, menopausa precoce), ingestão alcoólica de 3 ou mais doses por dia e a DMO do colo femoral (23). Este instrumento ainda não está validado para uso na população brasileira. Entretanto, estudo recente mostrou que a utilização dos dados de idade e escore T são tão efetivos quanto o complexo modelo FRAX na identificação de pacientes em risco de fraturas (24, 25).

Exames laboratoriais poderão ser feitos na dependência da gravidade da doença, idade de apresentação e presença ou ausência de fraturas vertebrais, e sua indicação deverá ser feita em bases individuais pelo médico. Os objetivos desses exames são a exclusão de doenças que possam mimetizar a osteoporose como osteomalácia e mieloma múltiplo, elucidação das causas de osteoporose, avaliação da gravidade da doença e monitoração do tratamento. Assim, dentro da rotina de investigação da osteoporose, além da história e exame físico podem ser incluídos: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagens séricas de cálcio, albumina, creatinina, fósforo, fosfatase alcalina, transaminases e dosagem de cálcio na urina de 24 horas (2).

Exames radiológicos, em especial radiografias da coluna vertebral, são indicados para diagnóstico de fraturas sintomáticas ou não, que aumentam em muito o risco de novas fraturas osteoporóticas, além de fazer diagnóstico diferencial com outras doenças ósseas.

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea incluem basicamente os interligadores de colágeno (no soro e na urina): piridinolonas totais, piridinolina e deoxipiridinilina livre, N-telopeptídeo (NTx), C-telopeptídeo (C-Tx). São solicitados em pesquisas clínicas e em casos selecionados, com indicação individual feita por especialista de centro de referência e não devem ser utilizados rotineiramente na prática médica. (2,4)

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (8, 14)

Devem ser incluídos neste protocolo de tratamento mulheres no período pós-menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos apresentando uma das condições abaixo:

1. - fraturas de baixo impacto de quadril ou vertebral (clínica ou morfométrica); ou

2. - exame densitométrico apresentando escore T até -2,5 no fêmur proximal ou coluna); ou

3. - baixa massa óssea (escore T entre -1,5 e -2,5 no fêmur proximal ou coluna) em paciente com idade igual ou superior a 70 anos e "caidor" (2 ou mais quedas nos últimos 6 meses).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos deste Protocolo pacientes que apresentem hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos preconizados.

7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes com plano de início e manutenção de tratamento com glicocorticoides em dose superior a 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por 3 meses ou mais, com idade igual ou superior a 50 anos, têm indicação de tratamento. (2)

8 TRATAMENTO

Para indivíduos com risco de desenvolver osteoporose, medidas de intervenção devem ser adotadas para prevenir a doença ou tratar aqueles que já apresentam baixa densidade mineral óssea ou fraturas, a fim de prevenir uma perda óssea adicional e assim; reduzir o risco da primeira ou segunda fratura. O tratamento da osteoporose consiste de medidas não medicamentosas e medicamentosas.

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

8.1.1 Exercício físico

A atividade física contribui para redução do risco de fratura de duas formas. Uma, pela força biomecânica que os músculos exercem sobre os ossos aumentando a densidade mineral óssea; assim, exercícios com ação da gravidade parecem desempenhar importante papel no aumento e preservação da massa óssea. E a outra, porque a atividade física regular pode prevenir as quedas que ocorrem devido a alterações do equilíbrio e diminuição de força muscular e da resistência.

Exercício físico regular de resistência para fortalecimento muscular reduz o risco de quedas e fraturas, e pode promover um modesto aumento da densidade óssea. As atividades físicas nas quais ossos e músculos trabalham contra a gravidade incluem caminhada, corrida, Tai chi chuan, subida de escadas e dança (26, 27). Antes da prática de exercícios mais intensos é recomendável uma avaliação médica para estabelecer os limites do paciente.

8.1.2 Prevenção de quedas

Tendo em vista a forte relação causal entre a queda e a fratura osteoporótica, medidas de prevenção devem ser universalmente adotadas, com ênfase na população idosa. Além do exercício físico já citado, a estratégia de prevenção deve incluir a revisão de medicamentos psicoativos e outros associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos e medidas de segurança ambiental conforme protocolos de prevenção de quedas (28).

8.1.3 Fumo e álcool

O tabagismo deve ser rigorosamente desencorajado, bem como ingestão excessiva de álcool.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (15, 22, 29, 30)

A maior parte dos estudos demonstrando eficácia na prevenção de fraturas foi realizada em populações de pacientes com osteoporose pós-menopausa, sendo as evidências na prevenção de fraturas osteoporóticas induzidas por glicocorticoides e na osteoporose masculina menos robustas. Naqueles pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, a escolha do medicamento a ser utilizado deve ser avaliado pelo balanço de benefícios e riscos potenciais do tratamento.

Apesar de vários nutrientes estarem envolvidos na formação e manutenção da massa óssea, o cálcio e a vitamina D desempenham o papel mais importante. Portanto, a suplementação de cálcio e vitamina D é considerada tratamento padrão na prevenção de fraturas. Aconselha-se uma ingestão de cálcio equivalente a 1.200-1.500 mg de cálcio elementar por dia. Caso o consumo seja inferior a esta quantidade, o que é frequente, o cálcio deve ser suplementado.

A vitamina D tem um papel importante não só na absorção do cálcio e na saúde óssea como também no desempenho muscular, equilíbrio e risco de queda. Recomenda-se uma ingestão diária de 800 a 1.000 UI de vitamina D para adultos com 50 anos de idade ou mais (31). Nesta dose, alguns estudos mostram redução de fraturas de quadril e não-vertebrais, especialmente na população com risco aumentado de quedas, como idosos frágeis institucionalizados (32). A vitamina D pode ser encontrada no leite fortificado, cereais, ovos, peixe de água salgada e fígado. A exposição solar da face, troncos e braços antes das 10 horas ou após as 16 horas por no mínimo 15 minutos 2 a 4 vezes por semana também é recomendada, salvo por contra-indicação dermatológica.

8.2.1 Tratamento de primeira linha

Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bisfosfonados são a classe de medicamentos com mais informações em termos de efetividade e segurança, com estudos de até 10 anos de seguimento publicados (33,34). Os bisfosfonados orais são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. Embora não exista evidência de superioridade de um bisfosfonado sobre outros medicamentos da mesma classe farmacológica na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de efeitos adversos, a escolha de alendronato ou risedronato como medicamento de primeira linha baseia-se na maior experiência de uso desses medicamentos e no baixo custo. Os efeitos adversos gastrointestinais frequentes são similares para todos os bisfosfonados orais, e não diferem em incidência do grupo placebo (33). Fraturas atípicas de fêmur, apesar de raras, tem sido associadas com o uso em longo prazo de bisfosfonados (35). Portanto, sugere-se o tratamento por 5 anos, estendendo-se o tratamento por mais 5 anos nos pacientes com alto risco de fraturas (34). Para evitar o risco de ulceração esofágica, é importante que seja observada a orientação de evitar o decúbito por até 30 minutos após ingestão do medicamento.

O fato de a osteoporose ser uma doença silenciosa é um fator que por si só pode interferir na adesão ao tratamento prescrito, bem como, os efeitos adversos dos medicamentos, multiplicidade de doenças coexistentes, condição sócio-econômica e o esquema posológico. A comparação entre o uso diário de bisfosfonado e o uso semanal mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento em favor do uso semanal (36, 37).

Alendronato

O alendronato é efetivo na prevenção primária de fraturas em pacientes com osteoporose, havendo evidência de sua efetividade na redução de incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e do quadril. Recomenda-se como primeira opção de tratamento (38).

Risedronato

O risedronato previne fraturas tanto em homens, como em mulheres com osteoporose pós-menopausa estabelecida, havendo evidência de sua efetividade na prevenção secundária de fraturas vertebrais, não vertebrais e do quadril (39).

8.2.2 Tratamento de segunda linha

Nos pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância aos bisfosfonados orais, ou com falha terapêutica com os tratamentos de primeira linha, a utilização de tratamento de segunda linha com raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina, deve ser considerado.

Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio que é aprovado para tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Apresenta evidência na prevenção de fraturas vertebrais (15), mas não para fraturas de quadril. O raloxifeno não induz hiperplasia endometrial, mas aumenta o risco de eventos tromboembólicos de forma semelhante aos estrógenos.

Estrógenos conjugados

Os estrogênios, devido aos riscos potenciais, (acidente vascular encefálico, câncer de mama, tromboembolismo venoso), não constituem os medicamentos de primeira linha no tratamento da osteoporose, sendo reservados para as pacientes na peri-menopausa que apresentam sintomas vasomotores com comprometimento da qualidade de vida. Quando prescritos, a dose deve ser individualizada e pelo menor tempo possível. Há evidência de que o uso de estrogênios reduz risco de fraturas de quadril, vertebrais e não-vertebrais (15, 40). Mulheres não submetidas à histerectomia necessitam usar associação com progesterona (41).

Calcitonina

Existem evidências de redução do risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose pós-menopausa com o uso de calcitonina (42). O medicamento também parece ser efetivo no tratamento da dor aguda associada a fraturas vertebrais osteoporóticas.

8.3 FARMACOS

- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI.

- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600mg + 400 UI.

- Alendronato de sódio: comprimidos de 70 mg.

- Risedronato: comprimidos de 5 e 35 mg.

- Raloxifeno: comprimidos de 60 mg .

- Estrogênios conjugados: comprimido de 0,3 mg .

- Calcitonina: frasco 200 UI spray nasal ou ampola injetável de 50 e 100 UI.

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Carbonato de cálcio: dose de 500-2.000 mg/dia por via oral.

- Colecalciferol: dose de 800-1.000 UI/dia por via oral.

- Alendronato de sódio: dose de 70 mg uma vez por semana por via oral. Deve ser ingerido em jejum pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos com um copo de água. Após a ingestão o paciente deve ficar sentado ou de pé por 30 minutos (15, 38, 43).

- Risedronato: dose de 5 mg/dia ou 35 mg uma vez por semana por via oral. Deve ser ingerido em jejum pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos, com um copo de água. Após a ingestão o paciente deve ficar sentado ou de pé por 30 minutos.

- Raloxifeno: dose de 60 mg/dia por via oral.

- Estrogênios conjugados: dose individualizada por via oral.

- Calcitonina: dose de 200 UI/dia via inalatória ou 100 UI/dia injetável via subcutânea.

8.5 Tempo de tratamento

A maioria dos estudos que embasam o uso de medicamentos na prevenção de fraturas osteoporóticas tem seguimento de 3-5 anos. No estudo FIT, o tratamento com alendronato por 5 anos associou-se a redução de fraturas (33). Entretanto, o seguimento deste estudo (estudo FLEX), que randomizou pacientes que vinham no grupo alendronato no estudo FIT para manutenção de alendronato por mais 5 anos (total de 10 anos de tratamento) ou para placebo (interrupção de tratamento após 5 anos de alendronato) mostrou discreto benefício na prevenção de fraturas vertebrais, mas não de fraturas em outros sítios com a manutenção do tratamento a longo prazo (34). Entretanto, cabe ressaltar que os pacientes de alto risco (com piora da massa óssea na DMO ou com escore T até -3,5) não foram incluídos no estudo FLEX.

Portanto, baseado no acima exposto, o tratamento da osteoporose deve ser mantido por cerca de 5 anos. Para pacientes em uso de alendronato, com piora da massa óssea na DMO ou com escore T até -3,5, o tratamento pode ser estendido por mais tempo, porém não há evidências clínico-epidemiológicas consistentes nesse sentido, sendo obrigatória a individualização da conduta(2,44).

8.6 Benefícios esperados

O tratamento da osteoporose tem como objetivo reduzir a incidência de fraturas osteoporóticas vertebrais, não-vertebrais e de quadril, e as complicações advindas destas.

9 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO (21)

A adesão a medidas farmacológicas e não farmacológicas deve ser avaliada regularmente durante o tratamento. Deve-se reforçar a importância do uso correto dos medicamentos, e identificar e tratar possíveis efeitos adversos que contribuam para má-adesão. Fatores de risco devem ser reavaliados a cada consulta.

A ocorrência de fratura osteoporótica durante o tratamento não caracteriza falha de tratamento. Inexistem evidências de bom

nível mostrando benefício de densitometria seriala para avaliação de resposta ou definição de conduta após o início do tratamento. A principal causa de redução na densidade óssea ao final do primeiro ano é má adesão (45).

Marcadores bioquímicos não devem ser utilizados para monitorização (2,8).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após completar o tempo de tratamento proposto, os pacientes devem ter o acompanhamento mantido, com avaliações constando de anamnese e exame físico, a cada 6 a 12 meses.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Kanis JA 2002 Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359:1929-1936

2.Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R. 2012 European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* Oct 19.

3.Pereira S 2003 Repercussões sócio-sanitárias da "epidemia" das fraturas de fêmur sobre a sobrevivência e a capacidade funcional do idoso. Tese de doutorado apresentada na Escola Nacional de Saúde Pública

4.de Carvalho CM, Fonseca CC, Pedrosa JI 2004 [Health education on osteoporosis for elderly university students]. *Cad Saude Publica* 20:719-726

5.Bandeira F, Carvalho E 2007 Prevalência da osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. *Rev Bras Epidemiol*:86-98

6.Buksman S, Matta A, Bordallo M, al. e 2007 Osteoporosis prevalence in men aged 50 years or older in Rio de Janeiro. *Proma Study. Gerontology*

7.Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JC, Costa FS, Pontes FJ, Sobral JB, Aguiar RF, Leal AC, Clemente CM 2005 [Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil]. *Cad Saude Publica* 21:907-912

8.National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.

9.Hochberg MC 2006 Recommendations for measurement of bone mineral density and identifying persons to be treated for osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 32:681-689

10.Lash RW, Nicholson JM, Velez L, Van Harrison R, McCort J 2009 Diagnosis and management of osteoporosis. *Prim Care* 36:181-198, x

11.Jarvinen TL, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, Kanus P 2008 Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *Bmj* 336:124-126

12.Araujo DV, Oliveira JH, Bracco OL 2005 [Cost of osteoporotic hip fracture in the Brazilian private health care system]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49:897-901

13.Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD 2006 Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 35:293-305

14.WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group (WHO technical report series; 921; 2003). Disponível em http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_921.pdf, acessado em 26/9/2012.

15.2007 Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Southern California/RAND Evidence-based Practice Center

16.Frazaõ P, Naveira M 2006 Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. *Rev Bras Epidemiol* 206-214

17.Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A 2004 A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375-382

18. Egan M, Jaglal S, Byrne K, Wells J, Stolee P 2008 Factors associated with a second hip fracture: a systematic review. *Clin Rehabil* 22:272-282

19.Rubenstein LZ, Powers CM, MacLean CH 2001 Quality indicators for the management and prevention of falls and mobility problems in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 135:686-693

20.2004 What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls ? How should interventions to prevent falls be implemented ? . WHO European Region. Denmark. arrumei essa ref

21.2007 The International Society for Clinical Densitometry. Official Positions.

22.Brandão C, Camargos B, Zerbini C, al. e 2008 Posições oficiais da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica - SBDens

23.Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E 2008 FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19:385-397

24.Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, Cauley JA, Hillier TA, Browner WS, Cummings SR 2009 A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 169:2087-2094

25.Leslie WD, Morin S, Lix LM A before-and-after study of fracture risk reporting and osteoporosis treatment initiation. *Ann Intern Med* 153:580-586

26.Zehacker CH, Bemis-Dougherty A 2007 Effect of weighted exercises on bone mineral density in postmenopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther* 30:79-88

27.Voukelatos A, Cumming RG, Lord SR, Rissel C 2007 A randomized, controlled trial of tai chi for the prevention of falls: the Central Sydney tai chi trial. *J Am Geriatr Soc* 55:1185-1191

28.Day L, Fildes B, Gordon I, Fitzharris M, Flamer H, Lord S 2002 Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *Bmj* 325:128

29.MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnson B, Grossman J 2008 Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 148:197-213

30.Brandao CM, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra AA, Jr., Acurcio Fde A 2008 Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. *Cad Saude Publica* 24 Suppl 4:s592-606

31.Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D 2007 The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Qjm* 100:185-192

32.Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D 2009 Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000227

33.Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE 1996 Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 348:1535-1541

34.Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR 2006 Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama* 296:2927-2938

35.2010 FDA: Possible increased risk of thigh bone fracture with bisphosphonates (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229171.htm>).

36.Lewiecki EM 2007 Long dosing intervals in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 23:2617-2625

37.Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ 2007 Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 82:1493-1501

38.Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P 2008 Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001155.

39.Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P 2008 Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004523.

40.Torgerson DJ, Bell-Syer SE 2001 Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 285:2891-2897

41.Lekander I, Borgstrom F, Strom O, Zethraeus N, Kanis JA 2008 Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK--results based on the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *Bone* 42:294-306

42.Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D 2000 A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group. Am J Med* 109:267-276

43.Holder KK, Kerley SS 2008 Alendronate for fracture prevention in postmenopause. *Am Fam Physician* 78:579-581

44.Boonen S, Ferrari S. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk--a perspective. *J Bone Miner Res.* 2012 May;27(5):963-74

45. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1117-1123.)

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Risedronato, raloxifeno e calcitonina.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) risedronato, raloxifeno e calcitonina indicado(s) para o tratamento da Osteoporose.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:
Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- redução de fraturas e suas complicações.
Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos na gravidez, portanto, caso engravidar, avisar imediatamente o médico;

- os efeitos adversos mais comumente relatados para os medicamentos são:

- para risedronato: dores abdominais, náuseas, diarreia, gases, dor no estômago depressão, tonturas, insônia, ansiedade, dores nos músculos, câimbras, formigamentos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, vermelhidão e coceira na pele, infecções em geral;

- para raloxifeno: câimbras nas pernas, fogachos, formação de coágulos nas veias profundas das pernas, inchaço, náuseas, vômitos, dores abdominais e dor de cabeça;

- para calcitonina: náuseas, diarreia, prisão de ventre, gases, dor no estômago

perda de apetite, calorões, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, chiado no peito, tonturas, aumento do volume de urina, infecções, dores em geral, sangramento e irritação nasal, formação de crostas no nariz (quando administrado nessa via), espirros, reações no local de aplicação do medicamento (quando administrado pela via subcutânea), reações alérgicas, vermelhidão na pele e fraqueza.

- medicamentos estão contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

risedronato

raloxifeno

calcitonina

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim Não

Local: Data:
Nome do paciente:
Cartão Nacional de Saúde:
Nome do responsável legal:
Documento de identificação do responsável legal:
Assinatura do paciente ou do responsável legal
Médico Responsável: _____ CRM: UF: _____
Assinatura e carimbo do médico
Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.