



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 451, DE 9 DE JUNHO DE 2014.(*)

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas 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;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública nº 4/SAS/MS, de 8 de fevereiro de 2013;

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS; e

Considerando que foram realizados estudos técnicos para garantir a correta operacionalização, nos sistemas de informação do Ministério da Saúde, da Portaria nº 224/SAS/MS, de março de 2014, revogada pela Portaria nº 437/SAS/MS, de 28 de maio de 2014, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo a esta 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, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação 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, distrital 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.

FAUSTO PEREIRA DOS SANTOS
SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE

(*)

Publicado no Diário Oficial da União nº 109 de 10 de junho de 2014, seção 1, página 48.

Retificado no Diário Oficial da União nº 115 de 18 de junho de 2014, Seção I, página 42.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

OSTEOPOROSE

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases Pubmed/Medline, Embase e Cochrane em 1º de outubro de 2012.

Na base de dados Pubmed/Medline, utilizando-se os unitermos “*Osteoporosis*”[Mesh] AND “*Fractures, Bone*”[Mesh]” AND “*Therapeutics*”[Mesh] e limitando-se a estudos em humanos, em língua inglesa, foram encontrados 253 artigos relativos a ensaios clínicos randomizados e meta-análises.

Na base de dados Embase, utilizando-se os unitermos '*osteoporosis/exp/mj* AND '*therapy/exp/mj* e limitando-se a estudos em humanos, em língua inglesa, foram selecionados, como ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, 221 artigos. Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo “*Osteoporosis*”, foram encontradas 314 revisões sistemáticas, sendo 46 revisões.

Devido à relevância clínica de fraturas osteoporóticas, foram selecionados para revisão artigos que avaliavam a incidência desse desfecho.

Também foram revisados e incluídos neste Protocolo outros textos não indexados de interesse, bulas dos produtos, bem como o *UpToDate*, versão 18.3, e livros-texto da área.

Em 1º de outubro de 2013, foi realizada a atualização das buscas nas mesmas bases de dados, utilizando-se a estratégia original. Na base de dados Pubmed/Medline, foram obtidos 18 resultados, tendo sido selecionados 3 estudos para análise. Na base de dados Embase, dos 21 resultados obtidos foram selecionados 2 estudos para análise. Na base de dados Cochrane, foram obtidos 5 resultados, mas nenhum foi selecionado para análise. A atualização da busca resultou na inclusão de 1 estudo.

2 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas (1). As complicações clínicas da osteoporose incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, 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 da vida. 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 ao da fratura, conforme dados norte-americanos (2). Pesquisa conduzida no Rio de Janeiro, em

hospitais públicos, revelou mortalidade de 23,6% nos 3 meses subsequentes à fratura de fêmur (3).

Estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões, em 2000 (4). No Brasil, são escassos os dados precisos sobre a prevalência da osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como sobre custos relacionados a esses eventos. Em um estudo realizado em Recife, incluindo 627 mulheres com idade igual ou superior a 50 anos, a prevalência da osteoporose foi de 28,8% na coluna lombar e de 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 18º Congresso Internacional de Gerontologia, Buksman, Matta e Bordallo apresentaram um estudo epidemiológico realizado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), do Ministério da Saúde do Brasil, sobre a prevalência da osteoporose em 712 pacientes do sexo masculino com idade superior a 50 anos, que demonstrou que a prevalência global foi de 19,5%. Em relação às fraturas de quadril em idosos, em estudo realizado em Fortaleza, a incidência foi de 27,5 e 13 por 10.000 habitantes/ano para os sexos feminino e masculino, respectivamente (6).

Um estudo publicado em 2005 sobre o custo médio da hospitalização por paciente para tratamento cirúrgico de fratura osteoporótica de quadril 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 (7). No exterior, a maioria dos pacientes que sofre fraturas por fragilidade óssea não recebe tratamento adequado para a osteoporose (8,9).

A definição clínica baseia-se tanto na evidência de fratura como na medida da densidade mineral óssea, por meio de densitometria óssea (DMO), expressa em gramas por centímetro quadrado. A *National Osteoporosis Foundation* – NOF (10), fundação norte-americana de estudo sobre a osteoporose, caracteriza esta doença pelo aumento da fragilidade óssea e pelo risco de fratura, especialmente no que se refere a fraturas em coluna vertebral e quadril (11). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem, e a osteopenia ou baixa massa óssea como uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se entre 1 a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem (12). Assim, o número de desvios padrão abaixo do normal, também conhecido como escore T, deve ser usado para definir a doença. 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 (11).

A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos. 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.

A possibilidade de rastreamento populacional amplo e aleatório com DMO é afastada em razão de seu baixo poder preditivo e de seu alto custo (11,13). Embora a diminuição da massa óssea esteja associada a 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 superior a -2,5 desvios padrão (14). Entretanto, restringindo-se a realização de DMO à população que apresenta fatores de risco para diminuição de densidade mineral óssea e desenvolvimento de fratura, melhora-se o desempenho no rastreamento de pessoas com maior risco de fraturas. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose destacam-se: idade, sexo, índice de massa corporal, estilo de vida e história familiar. A doença pode ser classificada, com base em sua etiologia, em primária e secundária. A primária, que é a forma mais comum, é diagnosticada na ausência de doenças ou está relacionada a outras condições que levem à diminuição da massa óssea. A secundária é diagnosticada quando a diminuição de massa óssea é atribuída a outra doença (Quadro 1) ou está relacionada ao uso de medicamentos (8,15).

Quadro 1 - Agravos Associados à Osteoporose Secundária (8,15)

Doenças endócrinas	Hipogonadismo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia.
Doenças gastrointestinais	Doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, cirrose biliar primária, cirurgias de <i>bypass</i> gástrico, gastrectomias.
Outras doenças crônicas	Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico, doença pulmonar obstrutiva crônica, acidose tubular renal, hipercalciúria idiopática, mieloma múltiplo, doença metastática, mastocitose sistêmica, desordens hereditárias do tecido conjuntivo, osteogênese imperfeita, síndrome de imunodeficiência adquirida.
Desordens nutricionais	Deficiência ou insuficiência de vitamina D, deficiência de cálcio, ingestão excessiva de álcool, anorexia nervosa, nutrição parenteral.
Outras	Transplante de órgãos.

Alguns medicamentos podem estar associados à osteoporose secundária (8), muitos dos quais são utilizados para o tratamento dos agravos associados. Eles se subdividem em:

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

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

Há evidências de relação entre inúmeros fatores e risco de fratura, sendo a fratura de quadril o desfecho mais avaliado. Os seguintes fatores apresentam o maior valor preditivo para risco de fratura (16, 17): 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 período igual ou superior a 3 meses); uso de alguns anticonvulsivantes (por interferência no metabolismo da vitamina D); sedentarismo; hiperparatireoidismo primário; anorexia nervosa; gastrectomia; anemia perniciosa; e hipogonadismo masculino.

O pico de massa óssea é atingido ao final da adolescência e mantido até a quinta década pela ingestão alimentar adequada de cálcio e vitamina D e pela prática de exercício físico. A partir de então, ocorre progressiva perda de massa óssea, acentuando-se em mulheres na pós-menopausa (2,4,13).

Menopausa precoce e história familiar de fratura osteoporótica são consideradas fatores de risco moderado. Quando analisados esses fatores de risco, deve-se levar em consideração que alguns estudos consideraram somente indivíduos caucasianos com idade superior a 50 anos, e apenas a metade deles incluiu o sexo masculino (2,11).

Dentre os fatores de risco para uma segunda fratura de quadril, podem-se destacar: quedas prévias (18), déficit cognitivo, longo período de internação em instituição, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e um conceito negativo da própria saúde (19).

As quedas têm especial destaque na gênese da fratura osteoporótica (14). Mais de 90% das fraturas de quadril são resultantes de quedas. Cerca de 30% de todos os idosos caem, em média, pelo menos 1 vez ao ano, sendo que 5% das quedas resultam em fratura. Dados de instituições para idosos e de hospitais mostram que de 10% a 25% das quedas resultam em fratura, laceração ou outra causa de hospitalização (20,21).

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 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 permite classificar o idoso como um “caidor”, demandando cuidados preventivos específicos (14).

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 prevenção da osteoporose 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-menopáusia
- 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, nos casos de indivíduos com fatores de risco que apresentam fratura osteoporótica. Também pode ser estabelecido com base na medida de baixa densidade mineral óssea por DMO por área (areal) pela técnica de absorciometria por raios-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 indivíduo é comparada à de adultos jovens normais do mesmo sexo, obtém-se o escore T (Quadro 2); quando comparada com a esperada para pessoas normais da mesma idade e sexo, obtém-se o escore Z. A diferença entre a DMO do indivíduo e o padrão normal é expressa por desvios padrão acima ou abaixo do valor comparado. Geralmente um desvio padrão equivale a 10%-15% do valor da DMO em g/cm².

Quadro 2 - Critérios Densitométricos da Organização Mundial da Saúde* (13)

CATEGORIA	ESCORE T
Normal	Até -1
Osteopenia	Entre -1 e -2,5
Osteoporose	Igual ou inferior a -2,5
Osteoporose estabelecida	Igual ou inferior a -2,5 associada a fratura por fragilidade óssea

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

A DMO está indicada nos seguintes casos (11,22,23):

- 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;
- mulheres na pós-menopausa e homens com idade entre 50 e 69 anos com fatores de risco para fratura;
- mulheres na perimenopausa, se houver fatores de risco específicos associados a um risco aumentado de fratura, tais como baixo peso corporal, fratura prévia por pequeno trauma ou uso de medicamento(s) de risco bem definido;
- adultos que sofrerem fratura após os 50 anos;
- indivíduos com anormalidades vertebrais radiológicas; e
- adultos com condições associadas a baixa massa óssea ou perda óssea, como artrite reumatoide ou uso de glicocorticoides na dose de 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses.

A OMS desenvolveu o *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), uma ferramenta que tem por objetivo calcular a probabilidade de ocorrer, nos próximos 10 anos, uma fratura de quadril ou outra fratura osteoporótica relevante (definida como uma fratura clínica de vértebra, quadril, antebraço ou úmero) (24).

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/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses), artrite reumatoide, outras condições clínicas associadas a osteoporose (por exemplo, hipogonadismo, doença hepática crônica, menopausa precoce), ingestão alcoólica de três ou mais doses/dia e DMO do colo femoral (24). Esse instrumento ainda não está validado para uso na população brasileira. Entretanto, estudo recente mostrou que a utilização dos dados de idade e o escore T são tão efetivos quanto o complexo modelo FRAX na identificação de pacientes em risco de fraturas (25,26).

Exames laboratoriais poderão ser feitos na dependência da gravidade da doença, idade de apresentação e presença ou ausência de fraturas vertebrais. Esses exames têm por objetivo a exclusão de doenças que possam mimetizar a osteoporose, como osteomalácia e mieloma múltiplo, a elucidação das causas da osteoporose, a avaliação da gravidade da doença e a monitorização do tratamento. Assim, na rotina de investigação, além da história e do exame físico, podem ser incluídos hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagens séricas de cálcio, albumina, creatinina, fósforo, fosfatase alcalina, aminotransferases/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 fazerem diagnóstico diferencial com outras doenças ósseas.

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea incluem basicamente os interligadores de colágeno (no soro e na urina): piridinonas totais, piridinolina e deoxipiridinolina livre, N-telopeptídeo (NTx), C-telopeptídeo (C-CTx). Essas avaliações são solicitadas em protocolos de pesquisas clínicas e não devem ser utilizados rotineiramente na prática médica (2,4).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo mulheres na pós-menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo (11,13):

- fratura de baixo impacto de fêmur, quadril ou vértebra (clínica ou morfométrica), comprovada radiologicamente;

- exame densitométrico com escore T igual ou inferior a - 2,5 no fêmur proximal ou coluna;

- 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).

Por fratura de baixo impacto entende-se as decorrentes de queda da própria altura ou menos.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem hipersensibilidade, contraindicação ou intolerância a medicamento preconizado neste Protocolo.

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 período igual ou superior a 3 meses têm indicação de tratamento (2).

8 TRATAMENTO

Para indivíduos com risco de desenvolver osteoporose, medidas de intervenção devem ser adotadas para prevenção; para indivíduos que já apresentam baixa densidade mineral óssea ou fraturas, o tratamento deve ser realizado 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

Exercício físico

A atividade física contribui para a redução do risco de fratura de duas formas: Uma, porque a força biomecânica que os músculos exercem sobre os ossos é capaz de aumentar a densidade mineral óssea; assim, exercícios com ação da gravidade parecem desempenhar importante papel no aumento e na preservação da massa óssea. E outra, porque a atividade física regular pode ajudar a prevenir as quedas que ocorrem devido a alterações do equilíbrio e diminuição de força muscular e de 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. Caminhada, corrida, *Tai chi chuan*, subida de escadas e dança (27, 28) são atividades físicas nas quais ossos e músculos trabalham contra a gravidade. Antes da prática de exercícios mais intensos, é recomendável uma avaliação profissional para estabelecer os limites do paciente.

Prevenção de quedas

Tendo em vista a forte relação causal entre queda e fratura osteoporótica, medidas de prevenção devem ser universalmente adotadas, com ênfase na população idosa. Além dos exercícios físicos já citados, 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 (29).

Fumo e álcool

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

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (16,23,30,31)

A maior parte dos estudos que demonstraram eficácia na prevenção de fraturas foi realizada em populações de pacientes com osteoporose na pós-menopausa, sendo que as evidências dizem respeito a prevenção de fraturas osteoporóticas induzidas por glicocorticoides; na osteoporose masculina as evidências foram menos robustas. Nos pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, o medicamento a ser utilizado deve ser avaliado considerando os 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 são os mais importantes. Portanto, a suplementação de cálcio e vitamina D é o tratamento padrão na prevenção de fraturas, devendo ser garantida a ingestão diária mínima em todos os casos. Aconselha-se ingestão equivalente a 1.200-1.500 mg de cálcio elementar por dia. Caso o consumo seja inferior a essa quantidade, o que é frequente, o cálcio deve ser suplementado. Questões sobre a segurança (aumento do risco de eventos cardiovasculares) da suplementação de cálcio não foram confirmadas. No entanto, considera-se razoável que

o aporte da quantidade diária recomendada se faça primariamente por meio da dieta sempre que possível, principalmente na presença de doença cardiovascular (32).

A vitamina D influi não só na absorção do cálcio e na saúde óssea como também no desempenho muscular, equilíbrio e risco de queda. Recomenda-se a ingestão diária de 800-1.000 UI de vitamina D para adultos com 50 anos ou mais (33). Com essa dose, alguns estudos mostraram redução de fraturas de quadril e não vertebrais, especialmente na população com risco aumentado de quedas, como idosos frágeis institucionalizados (34). A vitamina D pode ser encontrada no leite fortificado e em cereais, ovos, peixe de água salgada e fígado. A exposição solar da face, tronco e braços antes das 10 horas ou após as 16 horas por no mínimo 15 minutos, 2-4 vezes por semana, também é recomendada, salvo por contraindicação dermatológica.

A reposição de vitamina D pode ser feita por meio da administração da vitamina (colecalfiferol) ou de seus análogos, como o calcitriol. O calcitriol, metabolito ativo da vitamina D, não é depositado no organismo, o que explica sua meia-vida mais curta, quando comparado ao colecalfiferol e ao ergocalciferol (34).

Tratamento de primeira linha

Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos são a classe com mais informações em termos de efetividade e segurança, com estudos de até 10 anos de seguimento publicados (35,36). Os bifosfonatos orais são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. Embora não haja evidência de superioridade de um bisfosfonado em relação aos outros na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de efeitos adversos, a escolha de alendronato de sódio ou risedronato de sódio como representantes da classe baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. Os efeitos adversos gastrointestinais frequentes são similares para todos os bifosfonatos orais e não diferem em incidência do grupo placebo (35). Fraturas atípicas de fêmur, apesar de raras, têm sido associadas a uso em longo prazo de bifosfonatos (37). Portanto, sugere-se o tratamento por 5 anos, estendendo-se por mais 5 anos em pacientes com piora da massa óssea à DMO após o início do tratamento ou com escore T inferior a -3,5 (36). 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. Outros fatores, tais como efeitos adversos de medicamentos, multiplicidade de doenças coexistentes, condição socioeconômica e esquema posológico, também devem ser levados em consideração. A comparação entre o uso diário ou semanal de bifosfonato mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento a favor do uso semanal (38,39).

Alendronato de sódio

O alendronato de sódio 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 de quadril, razão pela qual é preconizado como primeira opção de tratamento (40). Aparentemente, esse medicamento é eficaz em reduzir fraturas em indivíduos com ou sem insuficiência renal, e o estudo FIT não encontrou aumento de efeitos adversos em mulheres com

depuração de creatinina endógena (DCE) inferior a 45 ml/min. No entanto, em pacientes com insuficiência renal grave, seu uso deve ser evitado; em portadores de insuficiência renal pré-existente, a função renal deve ser monitorada periodicamente, a cada 1-3 meses (35). As contraindicações incluem hipersensibilidade ao alendronato ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30 ml/min) bem como inabilidade do pacientes para sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos.

Risedronato de sódio

O risedronato de sódio previne fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens com osteoporose estabelecida, havendo evidência de sua efetividade na prevenção secundária de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril (41, 42). Em pacientes com perda de função renal pré-existente, essa função deve ser monitorada periodicamente, a cada 1-3 meses. As contraindicações incluem hipersensibilidade ao risedronato ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30 ml/min) bem como inabilidade do pacientes para sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos.

Pamidronato dissódico

O pamidronato, bifosfonato de uso intravenoso, constitui alternativa de tratamento para pacientes com intolerância ao bifosfonato de administração oral. Há evidências oriundas de estudos controlados não randomizados e de estudos retrospectivos de que pamidronato associado a cálcio e vitamina D aumenta a densidade óssea e é bem tolerado no tratamento da osteoporose na pós-menopausa (43-46). Reid e colaboradores (43) realizaram estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 48 mulheres pós-menopáusicas. O grupo intervenção recebeu pamidronato (150 mg/dia, por via oral) por um período de 2 anos. Foi medida a densidade mineral óssea do corpo total, coluna lombar e fêmur proximal a cada 6 meses por absorciometria. Verificou-se aumento progressivo da densidade mineral óssea no corpo total ($1,9 \pm 0,7\%$, $p < 0,01$), coluna lombar ($7,0 \pm 1,0\%$, $p < 0,0001$) e trocânter femoral ($5,4 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$). Nos pacientes que receberam placebo, não houve mudanças significativas. Neles ocorreram quedas significativas na densidade óssea no colo do fêmur ($p < 0,02$) e triângulo de Ward ($p < 0,01$), diferentemente do observado nos pacientes que receberam pamidronato. A diferença entre os grupos de tratamento foi significativa em todos os locais ($0,0001 < p < 0,05$), exceto no triângulo de Ward. Taxas anuais de fraturas vertebrais foram de 13/100 pacientes no grupo pamidronato e de 24/100 pacientes que receberam placebo ($p = 0,07$). Atualmente, o pamidronato não é utilizado por via oral por baixa tolerabilidade (43). Heijckmann e colaboradores (47) avaliaram retrospectivamente o efeito do medicamento administrado por via intravenosa (60 mg mensalmente) em 117 mulheres na pós-menopausa intolerantes a bifosfonato oral, sendo que em 85 delas obteve-se um seguimento de 3 anos. O grupo tratado com pamidronato ($n = 45$) obteve aumento médio do escore T à DMO da coluna lombar de 0,67 ($-3,49 \pm -0,72$ a $-2,81 \pm -0,74$ desvios padrão, $p < 0,001$) em 3 anos, enquanto pacientes tratados com alendronato ($n = 40$) tiveram um aumento médio no escore T no mesmo período de 0,62 ($-2,95 \pm -0,67$ a $-2,33 \pm -0,74$ desvios padrão, $p < 0,001$). O percentual na variação do escore T não diferiu entre os grupos. Durante o seguimento não foram observadas novas fraturas, no entanto houve deterioração de uma ou mais fraturas pré-existentes em 3 mulheres no grupo pamidronato e duas no grupo alendronato; essa diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico. Em

estudos controlados, o pamidronato mostrou-se eficaz na redução da perda de massa óssea após transplantes de órgãos sólidos e em usuários crônicos de corticosteroides (48-52).

TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA

Para pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonato), a utilização de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina deve ser considerada.

Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio aprovado para tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Apresenta evidência para prevenção de fraturas vertebrais (16), mas não para as de quadril. Um ensaio clínico randomizado mostrou redução do risco de câncer de mama (RR 0,38; CI 95% 0,24-0,58) (53). Esse medicamento aumenta o risco de eventos tromboembólicos e não deve ser usado concomitantemente com estrógenos sistêmicos.

Estrógenos conjugados

Estrógenos conjugados, devido aos riscos potenciais (acidente vascular encefálico, câncer de mama, tromboembolia venosa), constituem uma alternativa para as pacientes no climatério que apresentam sintomas vasomotores com osteoporose e comprometimento da qualidade de vida. Quando prescritos, a dose deve ser individualizada e pelo menor tempo possível. Há evidência de que o uso de estrógenos reduz o risco de fraturas de quadril, vertebrais e não vertebrais (16,54). Antes do início do tratamento, devem-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar de neoplasias dependentes de estrogênios, além de realizar exames ginecológico e geral completos, considerando-se as contraindicações e advertências de uso. Mulheres não submetidas a histerectomia necessitam fazer uso de associação com progesterona (55).

Calcitonina

Existem evidências de redução de risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose na pós-menopausa com o uso de calcitonina (56). Este medicamento também parece ser efetivo no tratamento da dor aguda associada a fraturas vertebrais osteoporóticas. A calcitonina é uma alternativa a ser considerada para pacientes com intolerância ou contraindicação aos bifosfonatos, estrógenos conjugados e raloxifeno, estando, porém, contraindicada em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas, não são contemplados neste Protocolo os seguintes medicamentos:

- Teriparatida, por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos antes relacionados. A duração máxima de uso estabelecida pelo fabricante é de 18 meses, devido a dúvidas sobre segurança em longo prazo. A necessidade de aplicações subcutâneas diárias e os cuidados de conservação são fatores limitantes que podem reduzir a efetividade (57).

- Ácido zoledrônico, avaliado e não aprovado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC), por insuficiência de evidências de superioridade frente aos demais bifosfonatos (comparação com placebo); pela disponibilidade de opções terapêuticas eficazes; pelo risco de migração de tratamentos seguros e de menor custo para outro de alto custo; pela não recomendação em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite (pelo risco de desenvolverem osteonecrose mandibular), situações de saúde muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose; pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonatos orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo (58).

- Ranelato de estrôncio, avaliado e não aprovado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) e, posteriormente, também pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), por sua comparação com placebo em estudos com limitações metodológicas e pela dificuldade de adesão ao tratamento, com alto impacto financeiro (58).

- Denosumabe e ibandronato, por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bsfosfonatos antes relacionados; para o denosumabe faltam evidências de segurança em longo prazo (59,60).

FÁRMACOS

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg.
- Calcitriol: cápsulas de 0,25 mcg.
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI.
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600 mg + 400 UI.
- Alendronato de sódio: comprimidos de 10 e 70 mg.
- Risedronato de sódio: comprimidos de 5 e 35 mg.
- Raloxifeno: comprimidos de 60 mg.
- Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg.
- Calcitonina: spray nasal com 200 UI/dose ou ampola injetável de 50 e 100 UI.
- Pamidronato dissódico: pó liofilizado para solução injetável de 30 mg e 60 mg.

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.

- Calcitriol: dose de 0,25 mcg, duas vezes ao dia, por via oral.

- Alendronato de sódio: dose de 10 mg/dia, por via oral, ou 70 mg/1 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 (200 ml). Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por pelo menos 30 minutos (16,40,61).

- Risedronato de sódio: dose de 5 mg/dia ou 35 mg/1 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.

- Estrógenos conjugados: dose individualizada, por via oral.

- Calcitonina: dose de 200 UI/dia, por via tópica nasal, ou 100 UI/dia injetável, por via subcutânea.

- Pamidronato dissódico: dose de 60 mg, por via intravenosa a cada 3 meses. Após reconstituição, deve-se diluir o fármaco em 500 ml de soro fisiológico. A duração mínima da infusão é de 2 horas.

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 (35). Entretanto, o seguimento desse estudo (estudo FLEX), que randomizou pacientes que estavam 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 leve benefício na prevenção de fraturas vertebrais, mas não de fraturas em outros sítios com a manutenção do tratamento em longo prazo (36). Contudo, cabe ressaltar que os pacientes de alto risco (com piora da massa óssea à DMO ou com escore T inferior a -3,5) não foram incluídos no estudo FLEX.

Portanto, com base no exposto, o tratamento da osteoporose deve ser mantido por 5 anos. Para pacientes em uso de alendronato, com piora da massa óssea à DMO ou com escore T até -3,5, pode ser estendido por mais tempo, porém não há evidências clínico-epidemiológicas consistentes nesse sentido, sendo obrigatória a individualização da conduta (2,62).

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

9 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

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 a má adesão. Fatores de risco devem ser reavaliados a cada consulta (22).

A ocorrência de fratura osteoporótica durante o tratamento não caracteriza falha terapêutica. Inexistem evidências de bom nível mostrando benefício de DMO seriadas 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 a má adesão (63). Má resposta pode ser considerada em pacientes que apresentam nova fratura de baixo impacto após 1 ano de tratamento contínuo com boa adesão, incluindo adequada ingestão de cálcio e vitamina D, e que apresentam queda da densidade óssea para valores abaixo dos observados pré-tratamento (42,64).

Marcadores bioquímicos não devem ser utilizados para monitorização (2,11).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso e acompanhamento no pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19:399-428.

3. Pereira SRM. Repercussões sócio-sanitárias da “epidemia” das fraturas de fêmur sobre a sobrevivência e a capacidade funcional do idoso [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública; 2003.

4. de Carvalho CM, Fonseca CC, Pedrosa JI. Educação para a saúde em osteoporose com idosos de um programa universitário: repercussões. *Cad Saude Publica*. 2004;20:719-726.

5. Bandeira F, E C. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10:86-98.

6. Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JC, Costa FS, et al. Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. *Cad Saude Publica*. 2005;21:907-912.

7. Araujo DV, Oliveira JH, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:897-901.

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

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

10. Philip G, Pedinoff A, Vandormael K, Tymofyeyev Y, Smugar SS, Reiss TF, et al. A phase I randomized, placebo-controlled, dose-exploration study of single-dose inhaled montelukast in patients with chronic asthma. *J Asthma*. 2010;47:1078-1084.

11. National Osteoporosis Foundation. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. [Internet]. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. Disponível em: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf>.

12. WHO ScientificGroup. Prevention and Management of Osteoporosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003 2014 Jan 30]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_921.pdf.

13. WHO ScientificGroup 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.

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

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

16. MacLean C, Alexander A, Carter J, Chen S, Desai SB, Grossman J, et al. Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. Disponível em: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/assets/File/LowBoneDensityFinal.pdf>.

17. Frazão P, M N. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. *Rev Bras Epidemiol*. 2006;9:206-214.

18. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375-382.

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

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

21. Todd C, Skelton D. What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2004. Disponível em: <http://www.euro.who.int/document/E82552.pdf>.

22. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*. 2008;43:1115-1121.

23. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LMC, Albergaria B, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:107-112.

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

25. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med*. 2009;169:2087-2094.

26. Leslie WD, Morin S, Lix LM. A before-and-after study of fracture risk reporting and osteoporosis treatment initiation. *Ann Intern Med*. 2008;153:580-586.

27. Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther*. 2007;30:79-88.

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

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

30. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent

fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148:197-213.

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

32. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24:567-580.

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

34. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2009:Cd000227.

35. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348:1535-1541.

36. Black DM, 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;296:2927-2938.

37. U. S. Food and Drug Administration. Possible increased risk of thigh bone fracture with bisphosphonates [Internet]. 2010 [2014 Jan 30]. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229171.htm>.

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

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

40. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2008:Cd001155.

41. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2008:Cd004523.

42. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) [Internet]. London: NHS; 2008. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA160guidance.pdf>.

43. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1595-1599.

44. Orr-Walker B, Wattie DJ, Evans MC, Reid IR. Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Clinical endocrinology.* 1997;46:87-92.

45. Eekman DA, Vis M, Bultink IE, Derikx HJ, Dijkmans BA, Lems WF. Treatment with intravenous pamidronate is a good alternative in case of gastrointestinal side effects or contraindications for oral bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:86.
46. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, Haddaway M, Gibson T, Fogelman I. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. *Osteoporos Int.* 2000;11:171-176.
47. Heijckmann AC, Juttmann JR, Wolffenbuttel BH. Intravenous pamidronate compared with oral alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Neth J Med.* 2002;60:315-319.
48. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, Goy JJ, Berguer DG, Thiebaud D, et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2001;12:112-116.
49. Omidvar B, Ghorbani A, Shahbazian H, Beladi Mousavi SS, Shariat Nabavi SJ, Alasti M. Comparison of alendronate and pamidronate on bone loss in kidney transplant patients for the first 6 months of transplantation. *Iranian journal of kidney diseases.* 2011;5:420-424.
50. Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney international.* 2000;57:684-690.
51. Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ, Suarez F, Clemente G, Garcia-Gonzalez M, et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation.* 2009;22:198-206.
52. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2001;16:104-112.
53. Agnusdei D, Iori N. Raloxifene: results from the MORE study. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions.* 2000;1:127-132.
54. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001;285:2891-2897.
55. Lekander I, Borgström F, Ström O, Zethraeus N, Kanis JA. 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.* 2008;42:294-306.
56. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. 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.* 2000;109:267-276.
57. Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3097-3106.

58. Ministério da Saúde do Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC [Internet]. [2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

59. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009;361:756-765.

60. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int*. 2012;23:327-337.

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

62. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk--a perspective. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012;27:963-974.

63. 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;89:1117-1123.

64. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*. 2008;19:1363-1368.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
(Alterado conforme Diário Oficial da União nº 115 de 18 de junho de 2014, Seção I,
página 42)

Risedronato, raloxifeno, calcitonina, calcitriol e pamidronato.

Eu, _____ (nome do(a) paciente),
declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de risedronato, raloxifeno, calcitonina e pamidronato, indicados para o tratamento da osteoporose.

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios: redução de fraturas e redução das complicações relacionadas a fraturas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

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

- efeitos adversos mais comuns do risedronato: dores abdominais, náusea, 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 e infecções em geral;

- efeitos adversos mais comuns do raloxifeno: câimbras nas pernas, fogachos, formação de coágulos nas veias profundas das pernas, inchaço, náusea, vômitos, dores abdominais e dor de cabeça;

- efeitos adversos mais comuns da calcitonina: náusea, diarreia, prisão de ventre, gases, dor no estômago, perda de apetite, calorões/fogachos, 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;

- efeitos adversos mais comuns do calcitriol: náuseas, vômitos, sede aumentada, urina aumentada (hipercalcemia). Menos comuns incluem dor de cabeça, dor abdominal e manchas na pele (rash);

- efeitos adversos mais comuns do pamidronato: febre, cansaço, sonolência ou insônia, náusea, perda do apetite, aumento dos batimentos do coração, aumento da pressão arterial, prisão de ventre, aftas, dor no local da aplicação e diminuição das células do sangue (células brancas e plaquetas);

- contraindicação em caso de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos; e
- 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(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ()
 Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () risedronato
- () raloxifeno
- () calcitonina
- () calcitriol
- () pamidronato

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 e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota: Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.