

## **Portaria nº 470 de 24 de Julho de 2002.**

O Secretário de Assistência à Saúde, no uso de suas atribuições legais,

Considerando a Portaria GM/MS nº 1.318, de 23 de julho de 2002, que define o Grupo 36 – Medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde;

Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Osteoporose, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento, regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteoporose por meio da Portaria SAS nº 286, de 14 de agosto de 2000 – Anexo II, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação, e

Considerando as sugestões apresentadas ao Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais no processo de Consulta Pública acima referido, resolve:

**Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – OSTEOPOROSE -, Bisfosfonados, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno.**

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral da doença, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão/exclusão de pacientes no protocolo de tratamento, esquemas terapêuticos preconizados para o tratamento da Osteoporose e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 2º - As Secretarias de Saúde que já tenham definido Protocolo próprio com a mesma finalidade, deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado pela presente Portaria.

§ 3º - É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 4º - É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da Osteoporose, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, conforme modelo constante do Protocolo.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

**RENILSON REHEM DE SOUZA**

Secretário

## ANEXO

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

#### OSTEOPOROSE

**Medicamentos:** Bisfosfonados, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno.

#### 1- Introdução:

A osteoporose é a doença óssea metabólica mais comum e a principal causa de fraturas por fragilidade esquelética.

Várias reuniões de consenso sobre osteoporose continuam aceitando a definição de osteoporose sugerida pela OMS em 1994 como uma desordem esquelética caracterizada por redução da massa óssea com alterações da microarquitetura do tecido ósseo levando a uma redução da resistência óssea e ao aumento da suscetibilidade a fraturas (1,2). A definição operacional de osteoporose, sugerida pela OMS (Quadro I), indica que valores da densidade mineral óssea inferiores a 2,5 desvios-padrão da média de valor de pico em adultos jovens (escore T  $\leq$  -2,5) são compatíveis com o diagnóstico, devido ao alto risco de fraturas (2,3).

<b>Quadro I - Critérios Densitométricos da Organização Mundial da Saúde*:</b>	
Categoria	Escore T
Normal	até -1
Osteopenia	entre -1 e -2,5
Osteoporose	$\leq$ -2,5
Osteoporose estabelecida	$\leq$ -2,5; associada a uma fratura de fragilidade
*critérios estão estabelecidos para as regiões: coluna lombar, colo do fêmur e 1/3 médio do rádio.	

Vários fatores de risco estão associados tanto com o desenvolvimento de osteoporose quanto para suas fraturas: história prévia de fratura, baixo peso, sexo feminino, raça branca, fatores genéticos (manifesto como existência de parente de primeiro grau com fratura sem trauma ou com trauma mínimo), ambientais (tabagismo, consumo abusivo de bebidas alcoólicas e cafeína, inatividade física), baixa ingestão de cálcio alimentar, estado menstrual (menopausa precoce, menarca tardia, amenorréias), drogas (corticosteróides, anti-epiléticos, hormônios tireoideanos, ciclosporina), doenças endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismos e diabetes mellito), doenças hematológicas (mieloma múltiplo), reumatológicas (artrite reumatóide), gastroenterológicas (síndromes de má absorção, doença inflamatória intestinal, doença celíaca) e doenças neurológicas (demência) (2). Entretanto os fatores de risco associados a fraturas são considerados mais importantes (4). Um estudo recente (5) com mais de 200.000 mulheres corroborou que os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas são: a redução da massa óssea, a idade avançada, auto-avaliação da saúde como regular/ruim, história de fratura prévia, história materna de fratura, ser da raça branca, usar glicocorticóide, fumar ou ter fumado. Entretanto, fatores previamente estabelecidos como de risco (demência, baixo peso corporal, menopausa precoce ou cirúrgica, baixa ingestão de cálcio durante a vida, sedentarismo, visão reduzida e história de quedas frequentes) não representaram risco de fraturas.

<b>Quadro II – Fatores de Risco para Fraturas por Osteoporose.</b>
<b>Não modificáveis</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• História de fratura na idade adulta*</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de fratura em familiar de primeiro-grau*</li> <li>• Raça branca (não hispânica)*</li> <li>• Idade avançada (&gt; 65 anos)*</li> <li>• Mulheres*</li> <li>• Demência</li> <li>• Saúde comprometida/ fragilidade**</li> </ul>
<p><b>Potencialmente modificáveis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento com corticosteróides*</li> <li>• Insuficiência estrogênica : amenorréia superior a 1 ano ou menopausa precoce (antes dos 45 anos de idade)*</li> <li>• Fumantes *</li> <li>• Baixo peso (&lt; 56,7kg) ou IMC &lt; 19</li> <li>• Baixa ingestão de cálcio (ao longo da vida)</li> <li>• Alcoolismo</li> <li>• Redução visual (apesar de usar óculos)</li> <li>• Quedas freqüentes</li> <li>• Baixa capacidade física</li> <li>• Saúde comprometida/ fragilidade**</li> </ul> <p>* fatores de risco maiores; ** saúde comprometida/ fragilidade pode ou não ser modificável.</p>

Com base na definição operacional da OMS, estima-se que 13-18% das mulheres acima de 50 anos e 3-6% dos homens acima de 50 anos apresentem osteoporose se considerados apenas os valores do fêmur proximal (6). Quando os valores densitométricos do antebraço, da coluna lombar e do fêmur são avaliados em conjunto, até 30% das mulheres acima de 50 anos tem diminuição da massa óssea, e esta porcentagem aumenta com a idade. Baixa densidade mineral óssea na coluna lombar é observada, por exemplo, em 15% das mulheres na sexta década e, em cerca de 50% das mulheres na nona década (6). Deve ser considerado, entretanto, que a incidência de fraturas é significativamente menor do que o número de mulheres em risco de fraturas por osteoporose densitometricamente determinada.

A manifestação clínica mais comum é fratura vertebral, a qual pode ser assintomática em até 2/3 dos casos e, portanto, só sendo diagnosticada “acidentalmente” em radiografias de tórax ou abdome. O risco de recorrência desta fratura, no primeiro ano, é de 19%, nas mulheres (1). Tais fraturas podem levar a episódios de dor intensa que podem durar vários dias evoluindo para uma dor crônica; esta pode persistir por períodos prolongados, porém, mais comumente, resolve em semanas. Fraturas vertebrais consecutivas podem levar a cifose torácica, redução da estatura e dores relacionadas a deformidades. A fratura mais grave é a do fêmur proximal, pois está associada a uma maior mortalidade e a importantes limitações no deambular e em outras funções cotidianas nos sobreviventes (1).

Na avaliação de um paciente com suspeita de osteoporose, outras causas de redução de massa óssea ou osteopenia devem ser excluídas como osteomalácia, Osteogenesis Imperfecta e os hiperparatireoidismos. Estima-se que 30 a 60% dos casos de osteoporoses em homens e até 50% dos casos em mulheres perimenopáusicas estejam associadas a causas secundárias (2) (Quadro III). Deve-se excluir as causas secundárias, pois são potencialmente reversíveis.

<p><b>Quadro III - Causas Secundárias de Osteoporose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipogonadismos (primário e secundário)</li> <li>• Hiper cortisolismos (endógeno ou exógeno)</li> <li>• Hiperparatireodismo Primário ou terciário</li> <li>• Hipertireoidismo</li> </ul>
--

- Acromegalia
- Neoplasias do sistema hematopoiético ( Mieloma Múltiplo)
- Cirrose biliar primária
- Doenças inflamatórias intestinais
- Sprue, doença celíaca
- Pós-gastrectomia
- Homocistinúria
- Hemocromatose
- Doenças reumáticas
- Drogas: Glicocorticóides, Hormônios Tireoidianos, Heparina, Warfarin, Antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), Litio, Metotrexate, Ciclosporina.
- Tabagismo
- Alcoolismo
- Imobilização

A osteoporose glicocorticóide-induzida deve ser especialmente considerada, pois esta classe de medicamentos pode levar a uma perda óssea importante e a fraturas ósseas, nas doses usuais (2,5 a 7,5mg de prednisona ao dia), em relativamente curto período de uso (por ex. 3-6 meses), mesmo em homens e mulheres jovens (8-10). Os glicocorticóides causam uma grande redução na formação óssea, além de aumentarem a reabsorção ou desgastes ósseos (11).

O objetivo primordial de qualquer tratamento é aumentar a sobrevida e a qualidade de vida . Isto é o que se espera com o tratamento da osteoporose ao se prevenir as fraturas. Desta forma , as medicações propostas neste Protocolo de tratamento já demonstraram ser capazes de alcançar esta meta (3).

## **2 - Classificação CID 10:**

M80.- e M81.

## **3 - Diagnóstico**

### **3.1 - Diagnóstico Clínico:**

A síndrome é geralmente silenciosa, na maioria dos casos, até apresentar uma fratura. Deve ser suspeitada quando os fatores de risco de fraturas estão presentes (vide Quadro II) e frente à ocorrência de fraturas não relacionadas a trauma ou relacionadas a trauma mínimo. Uma boa história clínica e o exame físico são especialmente úteis para excluir as causas secundárias (vide Quadro III).

### **3.2 - Diagnóstico Laboratorial:**

Exames úteis para diagnóstico de osteoporose:

a - Radiografia;

b - Densitometria óssea.

Rastreamento de todos os pacientes assintomáticos não é recomendado. Busca ativa deste diagnóstico pode ser realizada em pacientes considerados de alto risco (2), especialmente os com risco de fratura (Quadro IV).

Nos pacientes em uso ou que irão receber glicocorticóides equivalentes às doses de 5-7,5 mg ao dia de prednisona, ou maiores, devem ter uma densitometria óssea da coluna e/ou do fêmur proximal, de base (12).

**Quadro IV - Indicações de Realização de Densitometria Óssea**

- Mulheres acima de 65 anos
- Mulheres com deficiência estrogênica com menos de 45 anos
- Mulheres peri e pós-menopausa com fatores de risco (um maior ou dois menores, conforme quadro II)
- Mulheres com amenorréia secundária prolongada (por mais de 1 ano)
- Todos indivíduos que tenham apresentado fratura por trauma mínimo ou atraumática
- Indivíduos com evidência radiológica de osteopenia ou fraturas vertebrais
- Homens acima de 70 anos
- Indivíduos que apresentem perda de estatura (maior do que 2,5cm) ou hiperцифose torácica
- Indivíduos em uso de corticosteróides por três meses ou mais (doses superiores ao equivalente de 5 mg de prednisona)
- Mulheres com índice de massa corporal abaixo de 19kg/m<sup>2</sup>
- Portadores de doenças ou uso de medicações associadas à perda de massa óssea
- Monitoramento de tratamento do osteoporose

c - Outros Exames

Além dos listados nos itens "a" e "b", vários exames são úteis no diagnóstico diferencial de osteoporose e no diagnóstico de suas causas secundárias.

Assim, é fundamental a exclusão de hipertireoidismo no idoso com a dosagem de TSH. Deve-se obter um hemograma com VHS (ou VSG) e dosagem de creatinina sérica. Fosfatase alcalina total serve para avaliar a presença de defeitos na mineralização ou osteomalácia, especialmente nos idosos.

Nas mulheres na menacme que apresentarem irregularidades menstruais, deve-se documentar a etiologia do hipogonadismo.

Em todos os homens com osteoporose, deve-se avaliar as possibilidades de hipogonadismo, com as dosagens de testosterona e de gonatropinas, e de alcoolismo como causas secundárias.

**3.3- Exames Subsidiários Exigidos:**

a - Densitometria óssea recente (realizada há, no máximo, 01 ano);

b - Calcemia;

c - Calciúria de 24 horas

#### **4 - Critério de Inclusão no Protocolo de Tratamento:**

Osteoporose definida por escore T igual ou inferior a  $-2,5$  desvios-padrão, com ou sem fratura prévia.

#### **5 - Critérios de Exclusão do Protocolo de Tratamento:**

Ver contra-indicações e precauções de acordo com cada droga (item 7.4).

#### **6 -Casos Especiais:**

Ver contra-indicações e precauções de acordo com cada droga (item 7.4).

Na osteoporose glicocorticóide-induzida a suplementação de cálcio 1,0g ao dia e vitamina D 400-800UI ao dia, via oral, ajudam na prevenção da perda óssea, devendo ser iniciados desde o início de tratamentos com glicocorticóides que possam durar mais de 3 meses. Homens e mulheres com deficiência de esteróides sexuais devem fazer a reposição hormonal concomitante. Para os pacientes com densitometria óssea abaixo da normal (escore  $T < -1,0$ ), deve-se iniciar um bisfosfonado (12).

Mais recentemente, um estudo com homens e mulheres com osteoporose glicocorticoide-induzida tratados com risendronato, na dose de 2,5 e 5mg/dia, demonstrou um ganho na massa óssea e reduziu o número de fraturas vertebrais (13).

#### **7 -Tratamento:**

O tratamento preventivo das fraturas por osteoporose está fundamentado na melhora geral das condições necessárias para saúde esquelética que consistem de uma alimentação balanceada rica em cálcio lácteo, de uma atividade muscular regular com carga, da melhoria das condições de equilíbrio e visão e, da intervenção farmacológica.

##### **7.1 - Fármacos:**

##### **7.1.1 - Suplementação com Cálcio e Vitamina D:**

Caso não seja assegurada pela dieta 1000 a 1500mg de cálcio(3,14) ao dia e de 400 a 800 UI de vitamina D (3,14) a reposição destes deve ser realizada. A suplementação de cálcio e de vitamina D mostrou-se capaz de melhorar a densidade mineral óssea e de reduzir fraturas em vários estudos, especialmente nos idosos e institucionalizados (15,16).

##### **7.1.2 - Reposição Estrogênica (com progestágeno nas mulheres com útero):**

A terapia de reposição hormonal tem sido extensamente estudada (17). Estudos observacionais sugerem um benefício desta terapia nos ossos (18,19), entretanto, tais estudos são passíveis de vieses, principalmente de seleção e o efeito de "querer viver".

Vários ensaios clínicos de prevenção primária (mulheres sem osteoporose) e de prevenção secundária (mulheres com osteoporose) demonstram benefício da reposição hormonal em desfechos substitutos como densidade mineral óssea (20,21). Quando se utilizam desfechos de interesse clínico como fraturas, os ensaios clínicos de prevenção primária falham em demonstrar benefícios (22,23) mas uma recente metanálise, que incluiu prevenção primária e secundária, sugere a redução de fraturas pelos estrógenos (24).

Na prevenção secundária, um único ensaio clínico (25) que incluiu apenas 75 mulheres osteoporóticas com fraturas de vértebras, demonstrou benefício em reduzir o número de novas fraturas.

Desta forma, os estudos observacionais que embasam a terapia de reposição hormonal na prevenção primária não sustentam a indicação quando confrontados com os resultados de ensaios clínicos. Na prevenção secundária, o embasamento origina-se de um único e pequeno ensaio clínico publicado em 1992 e não reproduzido.

Provavelmente esta terapia não deva ser considerada de primeira escolha isoladamente no tratamento da osteoporose estabelecida, mas poderá ser útil quando associada a um bisfosfonado (26,27).

### **7.1.3 - Bisfosfonados:**

Os bisfosfonados são a classe de drogas de primeira escolha no manejo da osteoporose, devendo ser utilizados com suplementação de cálcio e de vitamina D conforme acima definido (item 7.1.1).

Estas drogas já demonstraram serem capazes de melhorar a densidade mineral óssea e reduzir a incidência de fraturas em prevenção secundária (28-37).

Entre os bifosfonados, o alendronato e o risendronato são preferíveis devido à maior documentação de benefício em prevenção de fraturas e à maior comodidade posológica (14). Os estudos com pamidronato são limitados, mas esta droga pode ser usada ciclicamente por via intravenosa, o que não afeta o trato gastro-esofágico.

### **7.1.4 - Raloxifeno:**

O raloxifeno, um modulador seletivo dos receptores estrogênicos, comprovou ser eficaz na redução da perda da massa óssea da menopausa e na redução do número de fraturas vertebrais de mulheres com osteoporose e com osteoporose estabelecida, mas não em outros tipos de fraturas osteoporóticas. Comparado com placebo o raloxifeno produziu melhora da massa óssea e redução de fraturas (38).

### **7.1.5 - Calcitonina:**

Já demonstrou ser capaz de melhorar densidade mineral óssea e de reduzir fraturas vertebrais em pacientes com osteoporose estabelecida (39,40) , embora seu benefício seja inferior aos bifosfonados, especialmente em relação às demais fraturas osteoporóticas. A calcitonina pode ser uma alternativa para casos de doença péptica ou insuficiência renal.

## **7.2 - Esquemas de Administração:**

### **7.2.1 - Carbonato de Cálcio:**

A dose de cálcio deve ser inicialmente guiada baseando-se na avaliação dietética. A dose total de cálcio diária deve ser de 1 a 2 g de cálcio elementar ao dia, devendo a dose de carbonato de cálcio ser aquela necessária para realizar a complementação em relação ao cálcio oriundo da dieta. O carbonato de cálcio deve ser ingerido junto com o desjejum (para evitar a má absorção que pode ocorrer em pacientes com acloridria. Este sal pode causar a diminuição da absorção de ferro, o que pode ocorrer quando utilizado junto com refeições ricas neste elemento). Doses superiores a 500 mg devem ser divididas em várias tomadas – o ajuste da dose deve ser feito pela monitorização da calciúria e da calcemia (14).

### **7.2.2 - Vitamina D (colecalférol):**

Assim como o Cálcio, a suplementação de Vitamina D deve ser realizada de acordo com a ingestão dietética da vitamina. Devem ser asseguradas 400 a 800 U.I. ao dia, administrando-se a dose suplementar necessária por via oral (14).

### **7.2.3 - Alendronato:**

A posologia é de 10mg ao dia, via oral, dose única (ingeridos de estômago vazio, com 200ml de água, permanecendo por 30 minutos em ortostatismo, sem ingerir alimentos). Pode, alternativamente, ser utilizado o esquema de dose de 70mg uma vez por semana, mantendo-se os mesmos cuidados no momento da ingestão (14).

### **7.2.4 - Risendronato:**

A posologia é de 5mg, via oral, dose única ao dia (14) (ingeridos de estômago vazio, com 200ml de água, permanecendo por 30 minutos em ortostatismo, sem ingerir alimentos).

### **7.2.5 - Pamidronato:**

A posologia é de 30 a 60 mg, intravenoso, em infusão de 3 horas, a cada 3 meses.

### **7.2.6 - Raloxifeno:**

A posologia é de 60mg, via oral, dose única ao dia (14).

### **7.2.7. - Calcitonina:**

A posologia é de 100UI por via subcutânea ou 200UI por via intranasal, dose única ao dia(14).

Em pacientes que estão fazendo uso da calcitonina pela primeira vez, pode ser realizado um teste subcutâneo para avaliação de hipersensibilidade. Administra-se 1 UI por via subcutânea, sob supervisão médica, aguardando-se 20 minutos para avaliar anafilaxia ou reação local. Se esta dose for bem tolerada, uma nova injeção subcutânea com 20UI é administrada, ainda sob supervisão médica por mais 20 minutos. Sendo bem toleradas ambas as doses subcutâneas, procede-se então a administração da dose completa.

## **7.3 - Combinações de Fármacos Permitidas:**

São sugeridas, nos casos de Osteoporose ou Osteoporose estabelecida, as associações de Cálcio, Vitamina D e um dos seguintes: Bisfosfonados, Calcitonina, Estrógenos ou Raloxifeno.

Terapia de reposição hormonal (estrógenos) poderá ser associada aos Bisfosfonados (21) mas não pode ser associada com Raloxifeno, pois seus efeitos colaterais podem ser somados. A associação de reposição hormonal com Calcitonina não foi adequadamente estudada.

## **7.4 - Contra-indicações e Precauções**

### **7.4.1 - Carbonato de Cálcio:**

Seu uso está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida à droga e de hipercalcemia (14). Uma vez que a administração de Cálcio pode aumentar os efeitos de glicosídeos cardíacos precipitando arritmias, deve haver cautela em pacientes que usam essas



medicações (14); pacientes com história de nefrolitíase devem ser avaliados cuidadosamente pelo risco de recorrência.

#### **7.4.2 - Vitamina D:**

Seu uso está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida à droga e de hipercalcemia. Cautela deve ser tomada em pacientes portadores de patologias cardíacas, principalmente arritmias, nos quais hipercalcemia pode causar descompensação da doença. Insuficiência renal pode ser exacerbada por hipercalcemia persistente. Pacientes portadores de insuficiência hepática podem ter a absorção da vitamina prejudicada, assim como a sua 25-hidroxição à calcitriol. Em pacientes com hiperfosfatemia pode ocorrer calcificação metastática(14).

**7.4.3 - Bifosfonados:** estão contra-indicados em casos de hipersensibilidade, doença esofágica (acalásia, estenose) e impossibilidade de se manter em ortostatismo por pelo menos 30 minutos para uso oral; DCE < 35; hipocalcemia (deve ser corrigida antes do início do tratamento) (14). Cautela deve ser tomada na presença de história de hipoparatiroidismo ou risco de hipocalcemia e problemas gastrointestinais altos como doença péptica, esofagite e disfagia(14).

#### **7.4.4 - Raloxifeno:**

Seu uso está contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade à droga, pacientes pré-menopáusicas, nas gestantes ou com doença trombo-embólica ativa. Também não deve ser adicionado em pacientes usuárias de terapia de reposição hormonal(14).

#### **7.4.5 - Calcitonina:**

Seu uso está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida à droga. Cautela é recomendada em situações de risco de hipocalcemia uma vez que tetania hipocalcêmica pode ocorrer. Resistência ao uso da medicação pode ocorrer decorrente de formação de anticorpos (14).

#### **7.5 - Tempo de Tratamento:**

O benefício comprovado do tratamento, para o bisfosfonado alendronato, é de 7 anos, porém não há motivos para supor que este benefício não se prolongue. Para calcitonina os benefícios estão estabelecidos até 5 anos e para o raloxifeno até 4 anos.

#### **7.6 - Monitorização do Tratamento e Critérios de Suspensão de Tratamento:**

• A densitometria óssea da coluna lombar e do fêmur proximal podem ser repetidas anualmente nos primeiros 2 anos, de preferência, no mesmo aparelho do exame do início do tratamento e em serviço que mantenha um controle de qualidade técnica. Nos indivíduos com fraturas ou alterações degenerativas lombares e nos idosos deve-se valorizar as medidas do colo do fêmur e fêmur proximal total para estimar a eficiência do tratamento.

◆ Densitometria ao final do primeiro ano:

• Igual ou melhor que a basal: manter tratamento e repetir densitometria a cada 2 anos;

• Pior que a basal (com redução significativa do escore): manter tratamento e repetir densitometria em 1 ano.

◆ Densitometria ao final do segundo ano:

- Igual ou melhor que uma das densitometrias anteriores: manter tratamento e repetir densitometria a cada 2 anos;

- Pior que as duas densitometrias anteriores (com redução significativa do escore): considerar falha terapêutica e suspender o tratamento;

- Recomenda-se a realização de raios-X da coluna vertebral torácica, no mínimo em perfil, antes do início do tratamento e após o primeiro ano de tratamento nos pacientes com osteoporose estabelecida. Havendo diminuição das alturas vertebrais, mesmo por fraturas assintomáticas, reconsiderar a eficácia do tratamento empregado;

- Os marcadores de resorção (telopeptídeos) e/ou de formação óssea (fosfatase alcalina óssea e osteocalcina), apesar de extensamente estudados, apresentam resultados conflitantes (2). Atualmente não norteiam nenhuma conduta, desta forma não se faz necessário sua monitorização;

- Monitorização da calciúria deve ser realizada a cada 6 meses e, caso alterada (menor que 50mg/24 horas) pode indicar falta da ingestão de cálcio, má absorção intestinal ou resistência à vitamina D; caso maior que 4 mg/kg do peso/24 horas, indica hipercalcúria e as doses de cálcio e vitamina D devem ser reduzidas. Avaliação da calcemia e da função renal são recomendadas anualmente e/ou nas situações de alteração da calciúria.

### **7.7 - Monitorização de Efeitos Adversos:**

Dentre os vários efeitos adversos possíveis das drogas utilizadas no tratamento da Osteoporose, alguns merecem atenção especial:

#### **7.7.1- Carbonato de Cálcio:**

Os pacientes devem ter nível sérico de cálcio e excreção urinária de cálcio monitorizadas; nefrolitíase pode advir de hipercalcemia(14).

#### **7.7.2 - Vitamina D:**

Recomenda-se a avaliação periódica de calcemia e calciúria. Nos pacientes com perda de função renal a fosfatemia deve ser avaliada e o produto cálcio-fósforo não deve ultrapassar 6 mmol/L(14) ou 70 com Ca x P em mg/dl.

#### **7.7.3 - Bifosfonados:**

Todos os pacientes devem ter avaliação da função renal anual e questionados quanto aos sintomas gastrointestinais(6,14).

#### **7.7.4 - Raloxifeno:**

Os principais efeitos colaterais são dores e câimbras nos membros inferiores e tromboflebites. Recomenda-se a avaliação periódica de perfil lipídico, hemograma e bioquímica de sangue(14).

#### **7.7.5 - Calcitonina:**

Recomenda-se avaliação nasal se o uso do spray nasal resultar em fenômenos alérgicos, já que se trata de uma proteína exógena (14).

### **8 - Consentimento Informado:**

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo(s) de Consentimento Informado, de acordo com os modelos que fazem parte deste Anexo.

### **Referências Bibliográficas:**

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series – 843, Geneva, 1994
2. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
3. Eastell R. Treatment of Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998;338:736-46.
4. Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis National Osteoporosis Foundation, 1998 Washington, D.C.,USA
5. Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E, et al Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment JAMA 2001; 286:2815-22.
6. Looker AC et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from the NHANES III. J Bone Miner Res 1997;12(11):1761-8.
7. Lindsay,R. Silverman, SL. Cooper C. et al Risk of new vertebral fracture in year following a fracture JAMA 2001;285(3):320-323
8. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B Cooper C Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15: 993-1000
9. Addinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures na dbone loss in patients with asthma. N Engl J Med 1983; 309: 265-8
10. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF Fractures in Rheumatoid Arthritis: na evaluation of of associated risk factors. J Rheumatol 1993; 20: 1666-9
11. Manolagas SC, Weinstein RS New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 1999; 14: 1061-1066
12. Recommendations for the prevention and treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis -2001 update American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumat 2001;44:1496-1503
13. Reid DM, Hughes RA, Lann RFJM, SaccoGibson NA,Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer J-P Efficacy and safety of daily Residronate in the treatment of corticosteroid-induced Osteoporosis in men and women: a randomized trial. J Bone Miner Res 2000; 15:1006-13
14. Hutchison TA, Shahan DR & Anderson ML (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (vol. 108 expires [30/06/01]).
15. Chapuy MC, et al, Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992;327(23):1637-42

16. Dawson-Hughes B, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *NEJM* 1997;337(10):670-6
17. Mason JE, et al. Postmenopausal Hormone- Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2001;345(1):34-40.
18. Lindsay R. The role of estrogen in the prevention of osteoporosis. *End Clin North Am* 1998;27:399-409
19. Meunier PJ, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin Ther* 1999;21:1027-44
20. Bone HG, et al. Alendronate and Estrogen effects in Postmenopausal woman with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720-26.
21. Meunier PJ, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin Ther* 1999;21:1027-44
22. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal woman. *JAMA* 1998;280:605-613.
23. Mosekilde L, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal woman - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36:181-93.
24. Torgerson DJ, Bell-Syer SE Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-7.
25. Lufkin EG, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117(1)-9.
26. Wimalawansa SJ A four-year randomized trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone and in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *AM J Med* 1998;104: 219-226
27. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA et al Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized controlled clinical trial, *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3076-81
28. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in woman with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82
29. Black DM et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in woman with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41
30. Hosking D, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338(8):485-92
31. Karpf DB, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate – a meta-analysis. *JAMA* 1997;277(14):1159-64
32. Ensrud KE, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk – results from the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 1997;157:2617-24

33. Orwoll E, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
34. Adachi JD, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:328-37
35. Bone HG, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720-2
36. Cohen S, et al. Risendronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42(11):2309-18
37. Harris ST, et al. Effect of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis – a randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52
38. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene – Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
39. Chesnut CH, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76
40. Ellerington MC, et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59:6-11
41. Watt NB. Clinical Utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clinical Chemistry* 1999;45:1359-68.

## TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Bifosfonados, Raloxifeno, Calcitonina

Eu \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais, relacionados ao uso da associação de **Carbonato de Cálcio, Vitamina D** com **Bifosfonados** ou **Raloxifeno** ou **Calcitonina** para tratamento da **Osteoporose**.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim declaro que:

Fui claramente informado que tais associações de medicamentos podem trazer os seguintes benefícios no tratamento da osteoporose:

- Diminuição da progressão de perda de massa óssea;
- Diminuição das chances de ocorrências de fraturas decorrentes da osteoporose;
- Melhora da qualidade de vida decorrente da prevenção das fraturas.

Fui também claramente informado a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações, riscos e advertências a respeito destes medicamentos no tratamento da osteoporose:

- Medicações classificadas na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- Contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- Pode ser necessário realizar exames de sangue para acompanhar os efeitos das medicações;
- Diversos efeitos colaterais podem ocorrer, de acordo com as diferentes drogas:

**Carbonato de Cálcio e Vitamina D:** A ingestão aguda dos sais de cálcio pode produzir distúrbios gastrointestinais, mas hipercalcemia e outras manifestações tóxicas são incomuns. Os efeitos adversos associados a vitamina D são decorrentes da ingestão excessiva da mesma, caracterizando uma hipercalcemia. **Sistema Nervoso Central:** dor de cabeça; **Endócrino-Metabólicos:** hipofosfatemia, hipercalcemia; **Gastrointestinais:** náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre, perda de apetite, dor abdominal, secura das mucosas, gases. **Diversos:** síndrome alcali-leite (com doses muito elevadas ou associada a insuficiência renal – dor de cabeça, náusea, irritabilidade, fraqueza ou alcalose, hipercalcemia e insuficiência renal).

**Bifosfonados:**

- **Alendronato:** Os efeitos mais comuns são os gastro-intestinais e endócrino-metabólicos **Sistema Nervoso Central:** dor de cabeça; **Endócrino-Metabólicos:** hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia; **Gastrointestinais:** náuseas, dor abdominal, refluxo gastro-esofágico, dor de estômago, gases, diarreia, prisão de ventre, úlcera péptica, erosões esofágicas, esofagite, estreitamento de esôfago, distensão abdominal, gastrite, vômitos, disfagia, sangue nas fezes; **Diversos:** dores musculares, câibras.

- **Risendronato:** Os efeitos mais comuns são os gastro-intestinais. **Sistema Nervoso Central:** dor, depressão, tonturas, insônia, ansiedade, vertigens; **Gastrointestinais:** náuseas, dor abdominal, diarreia, gases, gastrite e outras desordens gastro-intestinais, retais e dentárias; **Gênito-urinário:** infecções urinárias; **Músculo-esqueléticos:** dores músculo-esqueléticas; câibras nas pernas, bursite, desordens dos tendões, hipertonia, formigamentos; **Cardiovasculares:** pressão alta, dor no peito; **Dermatológicos:** vermelhidão da pele, prurido, câncer de pele; **Hematológicos:** anemia; **Diversos:** catarata, conjuntivite, infecção no ouvido, faringite, rinite, falta de ar, pneumonia, hérnia, inflamação da íris, duodenite, inflamação da língua, alterações de marcadores hepáticos.

- **Pamidronato:** Os efeitos mais comuns são os gastro-intestinais, endócrino-metabólicos e em sistema nervoso central. **Sistema Nervoso Central:** febre, cansaço, sonolência, insônia; **Endócrino-Metabólicos:** hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipotireoidismo; **Gastrointestinais:** náuseas, perda do apetite, prisão de ventre, aftas; **Cardiovascular:** arritmias cardíacas, pressão alta, desmaios, taquicardia, insuficiência cardíaca. **Hematológicos:** diminuição das células do sangue (células brancas e plaquetas); **Diversos:** reação no local da infusão, dores musculares, uremia, rinite, infecções de trato respiratório alto.

- **Raloxifeno:** Tem sido associado com risco de trombo-embolismo e tromboflebitas superficiais. **Sistema Nervoso Central:** dor de cabeça, depressão, insônia, febre; **Endócrino-Metabólicos:** calorões, aumento dos triglicerídeos; **Gastrointestinais:** náuseas, vômitos, dor de estômago, ganho de peso, gases, gastroenterite; **Diversos:** infecções dos tratos genito-urinário e respiratório, dor no peito, dores nos músculos e articulações, câibras nas pernas, problemas oculares, alteração da voz.

- **Calcitonina:** **Gastrointestinais:** náuseas, diarreia, prisão de ventre, dor de estômago, perda do apetite, dor abdominal; **Cardiovascular:** calorões, dor no peito, pressão alta; **Genito-urinário:** aumento do volume de urina, infecções urinárias; **Músculo-esquelético:** dores nas articulações, músculos e nas costas; **Respiratório:** sangramento e irritação nasal com formação de crostas (quando administrada por via nasal), espirros, rinite, falta de ar, chiado no peito, infecções respiratórias altas; **Sistema Nervoso Central:** dor de cabeça, tonturas, depressão mental; **Diversos:** reações no local da infusão (quando administrado por via sub-cutânea), reações alérgicas, inguas, conjuntivite, vermelhidão na pele, fraqueza.

- O risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;
- Estou ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento;
- Estou ciente que posso suspender este tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre meu médico e eu, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

O meu tratamento constará de uma combinação das seguintes medicações:

Medicamento	Data	Rubrica do
-------------	------	------------

	Início	Suspensão	paciente
Carbonato de cálcio			
Vitamina D			
Alendronato			
Risendronato			
Pamidronato			
Raloxifeno			
Calcitonina			

- Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta minha e de meu médico.

Pacient \_\_\_\_\_  
e: \_\_\_\_\_  
RG (do paciente): \_\_\_\_\_

Sexo do paciente: ( ) Masculino ( )Feminino -

Idade do Paciente: \_\_\_\_

Endereç \_\_\_\_\_

o: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

Responsável Legal (quando for o caso):

\_\_\_\_\_

RG do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura do Paciente

Médico Responsável: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_

Endereço do Consultório: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Assinatura e Carimbo do Médico

Data

Observações:

1. Preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento dos medicamentos.

2. Este Termo será preenchido em duas vias ficando uma arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e outra no prontuário do paciente.