

SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

1

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS COMPLEMENTARES PARA TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE NO ESTADO DE GOIÁS – versão 2022

Autoria: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-SESGO) e CEITS-GO

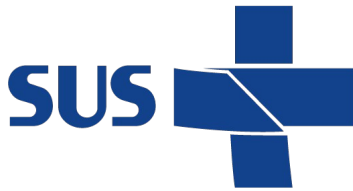
Este protocolo estadual e o PCDT do Ministério da Saúde, se existir, devem ser considerados como referência diagnóstica e terapêutica pelos profissionais de saúde, em Goiás, para o atendimento de pessoas com o transtorno de saúde supracitado.

1 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença caracterizada por redução da massa óssea e deterioração estrutural do tecido ósseo (fragilidade óssea), tornando o organismo suscetível à fratura por fragilidade.¹ A fratura por baixo impacto (ou por fragilidade) é definida pela Organização Mundial da Saúde como uma fratura de um osso resultante de trauma leve (como queda a própria altura) ou fratura espontânea (sem agente mecânico traumático externo).²

As fraturas relacionadas a osteoporose ocorrem mais frequentemente nas vértebras, no rádio distal e no fêmur proximal. As fraturas do quadril são as mais graves e aumentam a taxa de mortalidade em 12 a 20% nos dois anos seguintes à fratura. Mais de 50% dos que sobreviveram a uma fratura de quadril são incapazes de ter uma vida independente e muitos deles necessitam viver em ambientes institucionalizados.¹

Segundo o estudo transversal BRAZOS (Brazilian Osteoporosis Study)³, realizado em 2006 (março-abril) em todas as regiões brasileiras com homens e mulheres em idade superior a 40 anos (incluiu principalmente mulheres com 65 anos ou mais), a prevalência de fraturas por baixo impacto era de 13,8% [11,3%; 16,3%; IC95%] no sexo masculino e 10,5% [9,0%; 12,0%; IC95%) no sexo feminino, na região Centro-Oeste. O diagnóstico autorreferido de osteoporose foi de 6%, mas os autores afirmam que a frequência de fraturas por baixo impacto, encontrada na investigação, reflete um provável diagnóstico clínico de osteoporose.³



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

2

O principal objetivo do tratamento da osteoporose é prevenir fraturas por fragilidade, além de promover aumento e remodelação da massa óssea. Como objetivo secundário, a terapêutica almeja a prevenção de hospitalizações, incapacitação física e mortes relacionadas a fraturas graves relacionadas a osteoporose.^{1,2}

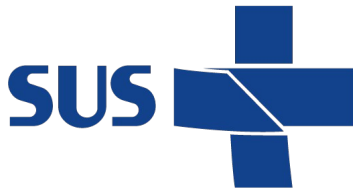
O SUS (Sistema Único de Saúde) dispõe de um PCDT⁴ (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas), válido em todo o território nacional e instituído pelo governo federal. O PCDT propõe que o tratamento envolve medidas não medicamentosas — que inclui prática de exercícios físicos, adoção de estratégias de prevenção de quedas e suspensão do consumo de álcool e do tabagismo — e medicamentosas, com suplementação oral obrigatória de cálcio e vitamina D e terapia com fármacos que estimulam aumento de massa óssea por um período mínimo de 5 anos.⁴

O tratamento medicamentoso de primeira linha engloba os bifosfonados: ingestão oral semanal de alendronato de sódio ou risedronato de sódio, em dose apropriada, ou aplicação trimestral de pamidronato dissódico, por via venosa (infusão lenta, em 2 horas, no mínimo).⁴

O tratamento de segunda linha é reservado para os casos de pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonados) e inclui o uso de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina.

Salienta-se que o uso de bifosfonados orais deve ser restringido ou contraindicado em pacientes com doenças gastrointestinais graves (hérnia de hiato, estenose ou alterações da motilidade esofágica, esclerose sistêmica, varizes esofágicas e doença de Crohn) ou com disfunção renal com clearance de creatinina abaixo de 35 mL/min, especialmente se idosos e em uso de diuréticos. Nos casos de eventos adversos gastrintestinais de difícil manejo, é comum que se faça a substituição dos bifosfonados orais pelos bifosfonados injetáveis.¹

Denosumabe, ácido zoledrônico e teriparatida são opções que poderiam ser utilizadas como segunda ou terceira linha terapêutica, porém o Ministério da Saúde (MS) não os incluiu no PCDT de osteoporose, portanto não são incorporados à RENAME (Relação Nacional de Medicamentos).



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

3

Assim, a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO), por meio deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Complementares, amplia a linha de cuidado para tratamento medicamentoso ambulatorial da osteoporose, padronizando denosumabe, ácido zoledrônico e teriparatida. Tais medicamentos são complementares aos disponibilizados pelo MS, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

2 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE - CID-10

- M80 Osteoporose com fratura patológica
- M81 Osteoporose sem fratura patológica
- M82 Osteoporose em doenças classificadas em outra parte

3 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 (DMO) areal (por área) em sítio de coluna lombar, colo femoral ou fêmur total, por exame de densitometria óssea através da técnica de absorciometria por raios-X com dupla energia (DEXA).⁴ Outras orientações sobre o diagnóstico devem ser vista no PCDT⁴ de osteoporose do MS.

Para este PCDT complementares, considera-se as definições diagnósticas descritas no quadro I.

Quadro I – Definições diagnósticas de osteoporose

Osteoporose é definida por:

- T score < -2,5 DP (desvio padrões) obtido em densitometria óssea central, nos sítios: coluna lombar, colo femoral ou fêmur total, em homens ou mulheres > 50 anos.

Osteoporose estabelecida é definida por:

- T score < -2,5 DP obtido em densitometria óssea central, nos sítios coluna lombar, colo femoral ou fêmur total em homens ou mulheres > 50 anos **associado** a uma fratura prévia por fragilidade.

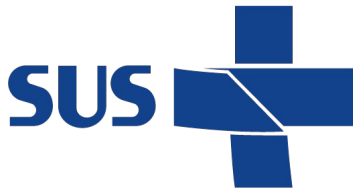
Osteoporose grave é definida como:

- Duas ou mais fraturas osteoporóticas prévias com T score < - 2,5 em coluna lombar ou fêmur proximal.
- T score < - 4 DP em sítio de coluna lombar, fêmur total ou colo de fêmur, com ou sem fratura prévia, associado a fatores de risco para fraturas osteoporóticas:
 - Ter idade avançada;
 - Ser idoso com síndrome de fragilidade ou síndrome de instabilidade postural (tendência à quedas);
 - Ter Índice de Massa Corporal (IMC) baixo;
 - Ter feito uso de glicocorticoides por mais de 3 meses, dose Prednisona > 7,5 mg/dia;
 - Ter artrite reumatoide;
 - Ter Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC);
 - Ser tabagista atualmente.

Fonte das informações: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica de Mato Grosso.⁵

4 EVIDÊNCIAS SOBRE OS MEDICAMENTOS

As atuais evidências científicas de revisões sistemáticas de ensaios clínicos, com grau A de recomendação para a prática baseada em evidências, sugerem que denosumabe: tem menor risco relativo que alendronato e risedronato de sódio para fraturas vertebrais e maior efeito sobre DMO femoral, com risco similar de fraturas não vertebrais, de quadril, de punho e de úmero; apresenta redução pequena do risco absoluto, pois evita 15,4 fraturas e 2,5 institucionalizações (ou cuidados permanentes de enfermagem no domicílio) a mais que o alendronato de sódio para cada 10 mil pacientes tratados, além de um ganho de 0,0018 anos de vida por paciente tratado; quando comparado ao placebo, em cada 10 mil pacientes tratados, evita 3 fraturas fatais e promove ganho total de 29 anos de vida, em média um ganho de 9,7 anos de vida para cada uma das mortes evitadas, mas se comparado ao alendronato, promove ganho de 18 anos de vida e evita 1,6 fraturas fatais a mais; tem risco similar aos bifosfonados para eventos adversos como infecções, transtornos cardiovasculares, óbito relacionado a infecções, morte cardiovascular ou por qualquer causa.^{2, 6-8}



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

5

Para o ácido zoledrônico, as evidências indicam que: ácido zoledrônico tem similar eficácia ao alendronato e risedronato de sódio na prevenção de fraturas (vertebrais e de quadril) em mulheres com osteoporose; tem efeito sobre a DMO femoral parecido ao do alendronato, mas é superior ao risedronato nesse aspecto; um tratamento por 3 anos com ácido zoledrônico é suficiente para prevenir fraturas vertebrais e não vertebrais, e a continuação do tratamento não reduz significativamente o risco de fraturas em mulheres com osteoporose; para a maioria dos eventos adversos relatados nos ensaios clínicos, não havia diferença significativa entre o tratamento ativo e placebo, sugerindo que os bifosfonados orais e injetáveis são bem tolerados pelos pacientes; ainda, ácido zoledrônico tem maior incidência de sintomas influenza-like (mialgia e artralgia) que o placebo, limitados à primeira dose e duração de poucos dias.^{2,9}

Ainda, as evidências sugerem que: o tratamento com teriparatida reduz mais o risco de fraturas vertebrais que o tratamento com alendronato de sódio ou risedronato de sódio, porém a diferença de risco absoluto é muito pequena, pois teriparatida evita 0,62 fraturas/mil pacientes a mais que alendronato ou risedronato; a farmacoterapia com teriparatida tem risco similar de fraturas não vertebrais (quadril e outros sítios) à terapia com alendronato de sódio ou risedronato de sódio, ou seja, tem a mesma eficácia; teriparatida é mais eficaz que raloxifeno, pois evita mais fraturas vertebrais e não vertebrais, porém a redução no risco absoluto é pequena; teriparatida tem maior efeito sobre a massa óssea corporal (medida pela DMO femoral) que o risedronato de sódio e o raloxifeno, com efeito similar ao do alendronato de sódio; teriparatida tem um risco similar aos bifosfonados orais ou raloxifeno para eventos adversos e mortalidade.^{2,10}

De maneira geral as evidências sugerem que denosumabe e teriparatida são um pouco mais eficazes que alendronato de sódio e risedronato de sódio, pois evitam mais fraturas fatais, mais fraturas de qualquer tipo e mais institucionalizações.^{2,10} A tabela 1 apresenta os dados de eficácia dos diversos agentes farmacológicos.

Tabela 1. Número de desfechos clínicos evitados por mil pacientes tratados e anos de vida ganhos (AVG) por paciente, com medicamento comparado a nenhum tratamento medicamentoso.

| Droga | Fraturas evitadas | | | | | Total de fraturas evitadas | Novas admissões (a cuidados de enfermagem domiciliar ou ILP) evitadas | Total de AVG por paciente tratado versus nenhum tratamento |
|-------|-------------------|---------|------------|----------------|-------|----------------------------|---|--|
| | fatais | quadril | vertebrais | úmero proximal | Punho | | | |
| ALN | 0,14 | 0,93 | 0,85 | 0,45 | 1,30 | 3,53 | 0,16 | 0,0011 |
| RIS | 0,13 | 0,83 | 0,85 | 0,52 | 1,47 | 3,66 | 0,15 | 0,0010 |
| RLX | -0,01 | -0,16 | 0,27 | 0,17 | 0,09 | 0,37 | 0,05 | 0,0005 |
| ZOL | 0,26 | 1,45 | 1,61 | 0,80 | 2,31 | 6,17 | 0,25 | 0,0020 |
| DEN | 0,30 | 1,72 | 1,82 | 0,42 | 1,10 | 5,07 | 0,41 | 0,0029 |
| TPTD | 0,27 | 1,76 | 1,47 | 0,91 | 2,47 | 6,60 | 0,31 | 0,0020 |

Fonte: Barbosa e Araújo¹⁰ e Davis et al.²

Legenda:

AVG: anos de vida ganhos

ALN: Alendronato de sódio.

ILP: instituição de longa permanência

RIS: Risedronato de sódio.

RLX: Raloxifeno.

ZOL: ácido zoledrônico.

DEN: Denosumabe.

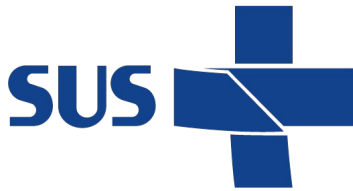
TPTD: Teriparatida.

Assim, como há ligeira eficácia de ácido zoledrônico, denosumabe e teriparatida, em todos os desfechos citados na tabela 1, quando comparados aos bifosfonados orais, e há baixa eficácia de raloxifeno (quando comparado a nenhum tratamento medicamentoso),² parece que há vantagem em oferecer ácido zoledrônico, denosumabe e teriparatida como opções de segunda linha terapêutica, já que são superiores ao raloxifeno.

5 TRATAMENTO

O diagnóstico e tratamento da osteoporose, de maneira geral, deve seguir as recomendações do PCDT⁴ de osteoporose do MS, seguindo as duas linhas terapêuticas ali propostas.

Como complementação às diretrizes terapêuticas supracitadas, se faz as recomendações descritas a seguir:



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

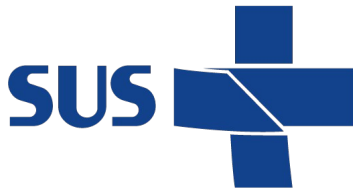
7

- Na segunda linha terapêutica — para os pacientes com distúrbio da deglutição ou gastrointestinal, ou com intolerância aos bifosfonados orais, ou para os pacientes com falha terapêutica ao uso de bifosfonado oral, em que houve ocorrência de fratura de baixo impacto após ou durante o tratamento) — como alternativa ao raloxifeno, estrógenos conjugados e calcitona, este PCDT recomenda o tratamento com ácido zoledrônico, durante 3 anos, com infusões anuais (por via endovenosa) ou tratamento com denosumabe, durante 3 anos, com injeções subcutâneas semestrais. Salienta-se que como segunda linha terapêutica, denosumabe e ácido zoledrônico são opções mais custo-efetivas que teriparatida, pois eles têm eficácia e segurança parecida entre si (ver tabela 1), mas teriparatida tem um custo total do tratamento 15 vezes maior. Preferencialmente este PCDT recomenda o uso de denosumabe, por ser de mais fácil aplicação/ administração que o ácido zoledrônico (este exige uso de bomba de infusão endovenosa).
- Para pacientes com osteoporose grave (conforme critérios descritos no quadro 1), este PCDT complementares recomenda o tratamento durante 3 anos com denosumabe, em injeções subcutâneas semestrais, ou o tratamento durante 2 anos com teriparatida, em injeções subcutâneas diárias. Como esses dois medicamentos são ligeiramente mais eficazes (ver tabela 1) que ácido zoledrônico (e bifosfonados orais) para evitar fraturas fatais, fraturas de quadril e institucionalizações, eles são os mais recomendados para pacientes com osteoporose grave. Sendo denosumabe o mais custo-efetivo e de mais fácil aplicação/administração (exige injeções semestrais, enquanto teriparatida exige injeções diárias), este PCDT complementares recomenda que os clínicos deem preferência de prescrição e uso ao denosumabe.

6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para tratamento com ácido zoledrônico ou denosumabe, serão incluídos os pacientes que cumprirem os requisitos descritos em um dos seguintes tópicos:

- Diagnóstico documentado de osteoporose (relatório com histórico de fatores de risco



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

8

para osteoporose ou T score menor que -2,5 em exame de DMO de coluna lombar, colo femoral ou fêmur total, em homens ou mulheres acima de 50 anos) e diagnóstico de distúrbio da deglutição ou gastrointestinal;

- Diagnóstico documentado de osteoporose (relatório com histórico de fatores de risco para osteoporose ou T score menor que -2,5 em exame de DMO de coluna lombar, colo femoral ou fêmur total, em homens ou mulheres acima de 50 anos) e intolerância aos bifosfonados orais, após tentativa de tratamento em que houve reações adversas gastrintestinais ou outras moderadas a graves (descrita em relatório detalhado);
- Diagnóstico documentado de osteoporose estabelecida, com histórico de 1 (uma) fratura de baixo impacto por osteoporose e exame T score menor que -2,5 em DMO de coluna lombar, colo femoral ou fêmur total, em homens ou mulheres acima de 50 anos (documentados por relatório médico e exame de DMO).

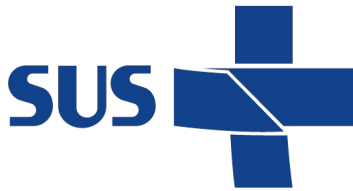
Para tratamento com denosumabe ou teriparatida, serão incluídos os pacientes que cumprirem os requisitos descritos em um dos seguintes tópicos:

- Diagnóstico documentado de osteoporose grave, com histórico de 2 (duas) ou mais fraturas de baixo impacto por osteoporose e que T score menor que -2,5 em exame de DMO de coluna lombar, colo femoral ou fêmur total, em homens ou mulheres acima de 50 anos (documentados por relatório médico e exame de DMO);
- Diagnóstico documentado de osteoporose grave, com T score < - 4 DP em exame de DMO de coluna lombar, colo de fêmur ou fêmur total, com ou sem fratura prévia, associado a fatores de risco para fraturas osteoporóticas.

7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Ácido Zoledrônico não será dispensado nas seguintes situações:

- Crianças, adolescentes e gestantes;
- Pacientes com hipocalcemia;
- Paciente com insuficiência renal grave com clearance de creatinina menor que 35



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

9

ml/min.

Denosumabe não será dispensado nas seguintes situações:

- Crianças, adolescentes e gestantes;
- Pacientes com hipocalcemia;

Teriparatida não será dispensada nas seguintes situações⁵:

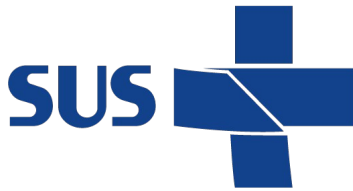
- Crianças, adolescentes e gestantes;
- Pacientes com Hiperparatireoidismo primário ou secundário não tratados;
- Pacientes com outras desordens hipercalcêmicas, como por exemplo
- hipercalcemias ligadas a malignidades, sarcoidose, etc;
- Portadores de Doença de Paget, em atividade;
- Pacientes com alto risco de osteossarcoma (radioterapia prévia, aumento inexplicado da fosfatase alcalina, etc).

9 MONITORIZAÇÃO

Regularmente, os pacientes incluídos neste PCDT complementares do Estado de Goiás deverão ser acompanhados periodicamente por seus médicos assistentes (da rede de atenção primária, secundária ou terciária que tratam osteoporose), para reavaliação, controle de fatores de risco e estímulo à adesão terapêutica. Exames anuais ou bianuais de DMO podem ser feitos para avaliar a estabilidade ou aumento da DMO. Exames periódicos de dosagem sérica de cálcio podem ser necessários, devido aos efeitos adversos provocados por teriparatida.

Para a continuidade da dispensação dos medicamentos:

- os pacientes deverão entregar nova receita com relatório médico a cada 6 meses, com resultado de dosagem recente de cálcio sérico (anexar resultado);
- finalizados 12 meses de tratamento, ainda deve ser entregue cópia do laudo de novo exame de densitometria óssea, atestando acompanhamento da DMO.



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

10

Após completados 24 (vinte e quatro) meses de tratamento, a dispensação de teriparatida será suspensa. Após 36 (trinta e seis meses) de tratamento, a dispensação de ácido zoledrônico ou de denosumabe será suspensa.

10 REFERÊNCIAS

1. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(S2):452–66.
2. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess [Internet]*. 2020 Jun;24(29):1–314. Available from: <https://doi.org/10.3310/hta24290>
3. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques N de O, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2010 Apr;50(2):113–20. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000200002>
4. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Osteoporose [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2020 Apr 20]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>
5. Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT). Protocolo de Utilização da Teriparatida em Osteoporose Grave. Cuiabá: CPFT-MT; 2016. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/arquivo/5761>
6. Barbosa AM, Hércules AJ. Eficácia e segurança do denosumabe comparado aos bifosfonados orais para tratamento de osteoporose e prevenção de fraturas: revisão rápida de evidências. *Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago"*. 2020;6(2):e600007. Disponível em: <https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/220/30>
7. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone [Internet]*. 2020;130:115121. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115121>
8. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2020;105(5):dgz322. Available from:



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás - CEITS-GO

11

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgz322>

9. Barbosa AM, Fernandes RM. Eficácia e segurança do ácido zoledrônico comparado aos bifosfonados orais para prevenção de fraturas na osteoporose: revisão rápida de evidências. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago". 2020;6(2):e600005. Disponível em: <https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/218/26>

10. Araújo WEC, Barbosa AM. Eficácia e segurança da Teriparatida comparada aos bifosfonados orais e Raloxifeno para prevenção de fraturas em osteoporose: revisão rápida de evidências. Rev Cient Esc Saúde Pública "Cândido Santiago". 2021;7(1):e7000033. Disponível em: <https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/322/148>