

## NORMA TÉCNICA 04/2013

### OSTEOPOROSE

#### 1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração micro arquitetural do tecido ósseo, levando a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas. Atinge homens e mulheres com predominância no sexo feminino com deficiência estrogênica, após a menopausa que ocorre entre 45 e 55 anos (osteoporose pós-menopausa) e acima de 65 anos, tanto em homens como mulheres (osteoporose senil) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

#### 2. CÓDIGO INTERNACIONAL DA DOENÇA (CID-10)

*CIDs contemplados para apenas Teriparatida*

M 80.0 - Osteoporose Pós-menopáusicas com fratura patológica

M 80.1 - Osteoporose Pós-ooftorectomia com fratura patológica

M 80.4 - Osteoporose Induzida por drogas com fratura patológica

M 80.5 - Osteoporose Idiopática com fratura patológica

S 22.0 - Fratura de vértebra torácica

S 32.0 - Fratura de vértebra lombar

M 81.8 - Outras Osteoporoses (observados os critérios de inclusão, notadamente o último e penúltimo específicos para Teriparatida)

*CIDs contemplados para apenas o Ácido Zoledrônico*

M 81. 4 - Osteoporose induzida por drogas

M 81. 8 - Outras Osteoporoses

#### 3. MEDICAMENTOS

##### Fármaco:

**Teriparatida solução injetável com sistema de aplicação 250 mcg/mL**

- Recomenda-se a dose de 20 mcg ao dia, em via subcutânea, por um período máximo de 12 meses . Em pacientes de alto risco (apresentando histórico de fraturas), tratamento de dois anos.

##### Mecanismo de ação:

A teriparatida é um análogo do PTH que se liga através da porção N-terminal aos receptores de PTH tipo 1 (PTH tipo 1R). PTH tipo 1R são receptores acoplados à proteína G (GPCR) expressos na superfície de várias células, sendo os mais importantes em relação às ações fisiológicas clássicas do PTH na homeostase do cálcio e do fosfato e no metabolismo ósseo os osteoblastos, osteócitos e células tubulares renais. Após a ligação do ligante ao receptor, ocorre a ativação da adenilato ciclase mediada por Gs e a ativação da proteína quinase C (PKC) mediada por Gq. A adenilato ciclase catalisa a geração do mensageiro secundário cAMP, que por fim ativa a proteína quinase A (PKA). Embora o PTH ative as vias de sinalização dependentes de PKA e PKC, a via dependente de PKA é a principal usada por seus efeitos anabólicos e catabólicos no osso. Os efeitos anabólicos do PTH (intermitente) são mediados por (1) expressão transcricional suprarregulada de fatores de crescimento pró-osteoblastogênicos como fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1), fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF2); (2) modulação da via de sinalização osteoanabólica wnt/beta-catenina pela regulação negativa da síntese do antagonista wnt esclerostina, e (3) aumento da expressão e atividade de Runx2 - um fator de transcrição essencial para a diferenciação dos osteoblastos. Essas vias levam a um aumento da sobrevivência e do número de osteoblastos, o que resulta no novo crescimento de ossos trabeculares e corticais.

### **Esquema de administração:**

A administração de teriparatida é feita por injeção subcutânea na parede abdominal ou na parte anterior da coxa. A dosagem é de 20 microgramas por dia. Estão disponíveis canetas contendo um suprimento de 28 dias de doses pré-cheias de 20 mcg. A administração deve ser num local onde o doente possa sentar-se ou deitar-se caso se desenvolva hipotensão ortostática. A duração máxima de uso é limitada a 2 anos devido a um risco teórico de osteossarcoma. Os pacientes também devem receber suplementos de cálcio e vitamina D durante a duração do tratamento.

### **Precauções:**

#### *Efeitos Colaterais:*

Os efeitos colaterais de curto prazo relatados pelos pacientes incluem náusea, dor de cabeça, tontura e hipotensão ortostática. Alterações do metabolismo do cálcio são comuns, sendo a hipercalcemia e a hipercalciúria os dois efeitos colaterais mais frequentes. A hipercalcemia observada é mais comumente leve e transitória, e raramente (3% dos pacientes que tomam 20

microgramas/dia) se torna persistente e requer redução da dose ou descontinuação do tratamento. Embora tenha aumentado a excreção renal de cálcio desde o início, hipercalcemia significativa ou sequelas renais como nefrolitíase e nefrosclerose não foram relatadas.

#### *Contraindicação:*

A teriparatida é contraindicada em pacientes com:

- Hipersensibilidade à teriparatida ou seus excipientes.
- Aumento do risco basal para osteossarcoma como doença de Paget do osso, história de malignidade esquelética primária ou secundária, história de radiação ionizante envolvendo o esqueleto, pacientes pediátricos e jovens com epífises abertas
- Hipercalcemia
- Hipercalciúria e/ou urolitíase

#### *Monitoramento:*

Os pacientes que estão em terapia com teriparatida devem ser monitorados por medições de cálcio sérico em um mês de tratamento, com intervalos de acompanhamento subsequentes de acordo com o nível de cálcio sérico e a critério do médico. Se houver hipercalcemia, a dose de cálcio suplementar deve ser reduzida primeiro; se não retornar à linha de base, o tratamento deve ser administrado em dias alternados; se persistir, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente deve ser submetido a uma investigação diagnóstica para determinar a causa da hipercalcemia. Antes de iniciar o tratamento, o cálcio sérico e urinário deve ser medido porque tanto a hipercalcemia quanto a hipercalciúria constituem contraindicações à terapia com PTH recombinante.

---

#### ***Teriparatide***

***Hacen Vall 1, Mayur Parmar 2***

***In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.***

***2022 Jan 6. PMID: 32644674 Bookshelf ID: NBK559248***

---

## Fármaco:

### **Ácido Zoledrônico solução injetável frasco-ampola 5mg/100 mL**

- Para o tratamento de osteoporose com ou sem fraturas: Dose de 5 mg de Ácido Zoledrônico em solução aquosa de 100 ml em intervalos nunca inferiores a um ano. A duração máxima de tratamento será de três anos. Em pacientes de alto risco (apresentando histórico de fraturas), tratamento de três a seis anos.

## Mecanismo de ação:

O ácido zoledrônico tem alta afinidade pelo osso mineralizado, acumulando-se rapidamente após administração intravenosa e localizando-se preferencialmente em locais de alto turnover osso. Acredita-se que seja internalizado durante o processo reabsortivo através da atividade endocítica dos osteoclastos e inibe a reabsorção óssea através da inibição da enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS). Acredita-se que sua longa duração de ação se deva à alta afinidade de ligação do ácido zoledrônico ao osso mineralizado e em sítos ativos FPPS. In vitro, a afinidade de ligação do ácido zoledrônico a hidroxiapatita foi maior do que a de outros bisfosfonatos.

## Esquema de administração:

Ácido Zoledrônico (5 mg em 100 mL solução pronta para aplicação) é administrada intravenosamente por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante. O tempo de aplicação não deve ser menor que 15 minutos. A medicação não deve ser misturada ou administrada intravenosamente com qualquer outra medicação. Se refrigerado, permita que a solução refrigerada atinja temperatura ambiente antes da administração.

A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreram em até 3 dias após a administração da droga pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração do ácido zoledrônico. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração. Especialmente em pacientes idosos e em pacientes recebendo terapia diurética.

## **Precauções:**

### *Efeitos Colaterais:*

A maioria sintomas pós-infusão comuns foram pirexia, mialgia, sintomas semelhantes aos da gripe, cefaleia e artralgia. Esses sintomas se resolvem dentro de 3 dias e suas incidências diminuem com infusões subsequentes.

Dentre os efeitos adversos comuns observados nos estudos de avaliação da medicação destacam-se: pirexia, cefaleia, tontura, náusea, vômito, diarreia, artralgia, mialgia, dor nas costas, dor óssea e dor nas extremidades. Também foram observados, porém em menor frequência: fibrilação atrial, palpitações, hiperemia ocular, gastrite, dor de dente, reação no local da infusão, proteína C-reativa aumentada, hipocalcemia e disgeusia.

### Reações Adversas selecionadas:

#### - Insuficiência renal

O tratamento com bisfosfonatos intravenosos, incluindo o ácido zoledrônico, foi associado com insuficiência renal manifestada como uma deterioração da função renal (isto é, creatinina sérica aumentada) e em casos raros, falência renal aguda. A insuficiência renal foi observada após a administração do ácido zoledrônico, especialmente em pacientes com falência renal pré-existente ou fatores de risco adicionais (por exemplo, pacientes idosos, pacientes oncológicos sob quimioterapia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapia diurética concomitante, desidratação grave, com a maioria deles recebendo uma dose de 4 mg a cada 3 a 4 semanas), mas também foi observado em pacientes após uma única administração.

#### -Hipocalcemia

Hipocalcemia sintomática foi descrita em um pequeno número de pacientes.

#### -Reação no local da injeção

Reações no local de aplicação tais como vermelhidão, inchaço e/ou dor foram relatados após a administração de ácido zoledrônico, porém a incidência deste evento foi comparável com o grupo placebo em alguns estudos da medicação.

#### -Osteonecrose de mandíbula

Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) foram relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico (incomum). Muitos desses pacientes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite, e a maioria dos relatos se referiam a pacientes com câncer após a extração de dentes ou outras cirurgias

dentárias. A osteonecrose de mandíbula possui muitos fatores de risco bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, radioterapia e corticosteroides) e condições de comorbidade (por exemplo, anemia, coagulopatias, infecção, doença dentária pré-existente). Embora uma relação de causalidade não tenha sido determinada, é prudente evitar cirurgias dentárias uma vez que a recuperação pode ser prolongada.

#### -Fibrilação Atrial

Em um estudo de 3 anos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa (HORIZON-PFT) a incidência geral de todas as reações adversas de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3.862) no grupo com ácido zoledrônico vs. 1,9% (75 de 3.852) no grupo placebo. A taxa de reações adversas graves de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3.862) em pacientes recebendo ácido zoledrônico em comparação com 0,6% (22 de 3.852) em pacientes que receberam placebo. O mecanismo por trás do aumento da incidência de fibrilação atrial é desconhecido. O desequilíbrio observado neste estudo não foi observado em outros estudos clínicos com ácido zoledrônico.

#### *Contraindicação:*

Este medicamento deve ser evitado em pacientes com hipocalcemia, com insuficiência renal grave com clearance de creatinina < 35 mL/min e em mulheres grávidas e lactantes.

#### *Monitoramento:*

É recomendada a ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D para pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril.

O uso de bisfosfonatos, incluindo ácido zoledrônico, tem sido associado com osteonecrose da mandíbula (ONM), com a maioria dos casos ocorrendo em pacientes com câncer submetidos procedimentos odontológicos durante a terapia com bisfosfonatos. Recomenda-se que um exame oral de rotina por odontologia preventiva seja realizada antes iniciar o tratamento com ácido zoledrônico.

### **3.3 - Tempo de tratamento:**

Teriparatida: de 12 a 24 meses.

Ácido Zoledrônico: de 03 a 06 anos.

### 3.4 - Benefícios esperados:

Melhora ou estabilização da densidade mineral óssea com consequente diminuição do risco de fraturas e prevenção de novas fraturas.

### 3.5 - Monitorização:

Em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea e alto risco de fraturas que estão sendo tratadas para osteoporose, sugerimos monitorar a densidade mineral óssea por absorciometria de raios X de dupla energia na coluna e quadril a cada 1 a 3 anos para avaliar a resposta ao tratamento. Monitoramento bioquímico. Observação técnica: O monitoramento dos marcadores de remodelação óssea (telopeptídeo de reticulação C-terminal sérico para terapia antirreabsortiva ou propeptídeo N-terminal do procolágeno para terapia anabólica óssea) é uma forma alternativa de identificar má resposta ou não adesão à terapia.

---

#### ***Zoledronic Acid (Reclast, Aclasta): A Review in Osteoporosis***

***Sohita Dhillon***

***Drugs DOI 10.1007/s40265-016-0662-4***

***Springer International Publishing Switzerland 2016***

#### ***Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update***

***Dolores Shoback, Clifford J Rosen, Dennis M Black, Angela M Cheung, M Hassan Murad, Richard Eastell***

***The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 3, March 2020, Pages 587–594,***

***<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>***

---

## 4. DIAGNÓSTICO

### - diagnóstico de osteoporose em mulheres na pós-menopausa :

1. T-score  $\leq -2,5$  ou abaixo na coluna lombar, colo do fêmur, fêmur proximal total ou 1/3 do rádio;
2. Fratura de coluna ou quadril de baixo trauma (independentemente da densidade mineral óssea - DMO);
3. T-score entre  $-1,0$  e  $-2,5$  e uma fratura por fragilidade do úmero proximal, pelve ou antebraço distal;
4. T-score entre  $-1,0$  e  $-2,5$  e alta probabilidade de fratura FRAX® com base nos limites específicos do país (Escore FRAX® com risco de 10 anos para fratura de quadril  $\geq 3\%$  ou para fratura osteoporótica maior  $\geq 20\%$  em um paciente com osteopenia).

## 5. EXAMES

### EXAME FÍSICO

Avaliar deformidades em coluna vertebral como aumento da cifose torácica, escoliose, dor palpação de corpos vertebrais.

### EXAME LABORATORIAL

PTH, TSH, cálcio, fósforo, 25 – hidrox-Vitamina D3, TGO, TGP, Fosfatase Alcalina, Proteínas totais e frações, calciúria na urina de 24 horas, hemograma, creatinina.

### EXAME DE IMAGEM –

Densidade mineral óssea por absorciometria de raios X de dupla energia (Densitometria Óssea -DXA) na coluna, quadril e rádio distal ou 33; e, Raio -X de coluna torácica e lombar.

---

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL  
OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE.**

**Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM,  
Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB.**

**Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.**

**PMID: 32427503**

**The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis**

**M. S. LeBoff & S. L. Greenspan & K. L. Insogna & E. M. Lewiecki & K. G. Saag & A. J. Singer & E. S. Siris**

**Osteoporosis International <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y> Received: 4 September 2020 /Accepted:  
19 February 2021**

---



## 6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

### Teriparatida

- Ser acompanhado por médico especialista (Endocrinologista, Geriatra, Reumatologista, Ginecologista ou Traumatologista) vinculadas às unidades de saúde ou credenciadas à rede SUS;
- Residir no Estado de Pernambuco;
- Ter idade superior a 18 anos;
- Diagnóstico de Osteoporose “de acordo com a definição acima”, com fratura prévia;
- História de quedas frequentes ou de fatores que predisõem à queda (ex. doença de Parkinson, Instabilidade Postural);

**OU** Osteoporose grave (densitometria  $< -2,5$  DP com mais de duas fraturas osteoporóticas; espontânea não patológica ou queda da própria altura, excluindo-se fraturas de dedos e face);

**OU** Paciente que fez uso de antireabsorvente, mas o tratamento não promoveu estabilização da massa óssea (deverá ser anexada no mínimo 01 (uma) densitometria óssea que comprove o insucesso terapêutico, com intervalo mínimo de um ano);

**OU** Pacientes com massa óssea estabilizada, mas com pelo menos 02 (dois) dos seguintes fatores de risco para ocorrência de fraturas: score T  $< -4$  DP; idade superior a 60 (sessenta) anos; fratura prévia; síndrome de má absorção intestinal - SMA (CID K 90).

### Ácido Zoledrônico

- Ser acompanhado por médico especialista (Endocrinologista, Geriatra, Reumatologista, Ginecologista ou Traumatologista) vinculadas às unidades de saúde ou credenciadas à rede SUS;
- Residir no Estado de Pernambuco;
- Ter idade superior a 18 anos;
- Diagnóstico de Osteoporose “de acordo com a definição acima”), sem fratura prévia **OU** Apresentar alguma contra-indicação para o uso de bifosfanados orais (doença do refluxo gastro esofágico, esofagite, gastrite erosiva; identificada por endoscopia) ;

**OU** instabilidade da massa óssea com a terapêutica com bisfosfonatos orais ou moduladores seletivos dos receptores de estrogênios - SERMs (deverá ser anexada 01 (uma) densitometria óssea que comprove o insucesso terapêutico, com intervalo mínimo de um ano).

## 7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não atendimento aos critérios de inclusão acima descritos;
- Na vigência de gestação ou período de amamentação;
- Reações locais e sistêmicas de hipersensibilidade aos componentes dos medicamentos;

- Presença de nefropatias, arritmias cardíacas principalmente fibrilação arterial;
- Apresentar causas secundárias como Hipertireoidismo, Acromegalia e Cirrose Biliar Primária

### **Ácido Zoledrônico:**

Além dos critérios descritos;

- Clearance de creatinina abaixo de 35 mL / min;

### **Teriparatida:**

Além dos critérios descritos;

- Pacientes que estejam utilizando radioterapia externa ou implante com radiação;
- Paciente com Hipercalciúria (> 300 mg/24 horas)
- Pacientes com metástases ósseas ou história de câncer ósseo;
- Doença de Paget;
- Apresentar causas secundárias como Hiperparatireodismo Primário ou Terciário e Neoplasias.

## **8. DOCUMENTOS A SEREM APRESENTADOS**

### **a) Documentos Pessoais (Cópias)**

#### **Solicitação inicial**

- Carteira de Identidade – RG
- Cadastro de Pessoa Física – CPF
- Cartão Nacional de Saúde – CNS
- Comprovante de Residência (Conta de Água, Luz Telefone ou Declaração de Residência)
- Declaração Autorizadora, caso deseje credenciar representante para receber os medicamentos

### **b) Documentos Emitidos pelo Médico (Originais)**

#### **Solicitação inicial**

**LME** - Laudo para Solicitação/Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF (no campo anamnese, preencher com a história clínica do (a) paciente e se o espaço não for suficiente utilizar laudo complementar);

**Receita Médica**, com posologia para 6 (seis) meses de tratamento;

#### **Renovação a cada 6 (seis) meses**

**LME** - Laudo para Solicitação/Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF (no campo anamnese, preencher com a história clínica do (a) paciente e se o espaço não for suficiente utilizar laudo complementar);

**Receita Médica**, com posologia para 6 (seis) meses de tratamento;

**Em qualquer mudança na terapêutica do (a) paciente, informar no campo (anamnese) no LME e se o espaço não for suficiente utilizar laudo complementar.**

### c) Exames (Cópias)

#### Solicitação inicial

Densitometria Óssea;  
 Raios-X da coluna dorsal e lombar;  
 Hemograma com VSH;  
 Dosagem Sanguínea do 25OH-D (25hidroxi vitamina D);  
 Paratormônio (PTH);  
 Creatinina Sérica;  
 Hormônio Tireoestimulante (TSH);  
 Transaminases (TGO e TGP);  
 Fosfatase Alcalina;  
 Cálcio e Fósforo Séricos;  
 Proteínas Totais e Frações;

Para Ácido Zoledrônico também:

Endoscopia (para os casos de comprovação de doença do refluxo gastro esofágico, esofagite, gastrite erosiva na solicitação de ácido zoledrônico)

#### Renovação a cada 6 meses

Para Teriparatida:

Conforme avaliação clínica

Para Ácido Zoledrônico:

Densitometria Óssea – anualmente.

## 9. REVISÕES

Data	Revisão	Atualização	Revisores
06/2022	03	Inclusão de Mecanismo de ação, forma de administração e precauções para cada fármaco. Incluído tempo de tratamento, benefícios esperados e monitorização Incluído diagnóstico e exames Alteração dos critérios de inclusão	CEFT e CAFT
09/2021	02	Nenhuma sugestão do CAFT Alteração de layout para publicação em DOE	CEFT e CAFT
10/2018	01	Revisão do período de tratamento do teriparatida	CEFT e CAFT
08/2018	01	Inclusão da especialidade Traumatologia-ortopedia	CEFT e CAFT
12/2014	00	Atualização	CEFT e CAFT
12/2013	00	Atualização	CEFT e CAFT
05/2013	00	Atualização	CEFT e CAFT
07/2012	00	Criação da Norma	CEFT e CAFT