

Caracterização do uso de alendronato de sódio no tratamento de osteoporose por clínicos da rede privada de duas cidades do interior de São Paulo.

Camargo, E.P.¹; Minosso, M.¹; Lopes, L.C.^{1,2,3*}

¹AFARCAMP - Associação dos Farmacêuticos de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

²Faculdade de Ciências da Saúde, Curso Farmácia, Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP, Piracicaba, SP, Brasil.

³Curso Farmácia, Universidade de Sorocaba, UNISO, Sorocaba, SP, Brasil.

Recebido 17/04/07 / Aceito 18/07/07

RESUMO

O estudo mostrou como os clínicos da rede privada de Amparo e Pedreira, no interior do estado de São Paulo, utilizam o alendronato de sódio como recurso terapêutico na osteoporose. Esta enfermidade é de alta prevalência na população idosa, sendo tratada por médicos de diferentes especialidades. Este estudo, do tipo observacional, transversal e descritivo, foi realizado por meio de entrevistas com 32 médicos para obtenção de dados sobre indicação, forma de utilização, seguimento de tratamento, medidas não farmacológicas e referencial teórico utilizado pelos entrevistados. Os resultados mostraram que há concordância com o preconizado em consensos e guias terapêuticos em relação à indicação, doses recomendadas e medidas não farmacológicas, porém, foram verificadas falhas no seguimento do tratamento e na orientação dada ao paciente para a administração correta do medicamento, além de descrição imprecisa de fontes de informação. Concluiu-se que a atualização científica em fontes referenciais (ensaios randomizados controlados, metanálises) é indispensável para ajudar os clínicos na promoção do uso racional do alendronato de sódio no tratamento de osteoporose.

Palavras-chave: osteoporose; alendronato de sódio; farmacoepidemiologia; prescrição de medicamentos.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é, em parte, uma consequência natural do envelhecimento e é caracterizada pela perda de massa óssea e deterioração da micro-arquitetura com conseqüente fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura. Ocorre em todas as idades, mas se torna evidente a partir dos 60 anos, particularmente, nas mulheres após a ocorrência da menopausa, pois a deficiência endógena de estrógeno constitui uma importante contribuição fisiopatológica para

sua ocorrência (Costa-Paiva et al., 2003).

A incidência de osteoporose e os custos de saúde relacionados ao tratamento se elevarão mais ainda em um futuro próximo, devido ao aumento na proporção de idosos na população mundial (Marcus et al., 2002). Segundo a WHO (1999) o número de fraturas de quadril pode chegar em 2050 a 6,3 milhões em todo mundo, e 71% dessas fraturas deverão ocorrer em países em desenvolvimento. Fraturas de quadril podem acarretar sérias complicações, já que cerca de 50% dos pacientes ficam incapazes de retornar à vida independente, sendo que 12 a 20% desses morrem ao longo de um ano, após sua ocorrência.

Os tratamentos farmacológicos são caros e excedem os recursos econômicos dos pacientes em muitos países. Frequentemente, aqueles mais necessitados são sub-tratados ou privados de tratamento efetivo (Akeson, 2003). A escolha terapêutica deve sempre combinar um agente antirreabsortivo e medidas não farmacológicas, como programas de exercícios físicos e consumo adequado de cálcio, preferencialmente da dieta (NIH, 2000; Woolf & Akeson, 2003).

Alguns estudos mostram uma evidência de eficácia na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais com o uso de alendronato e risedronato (Meunier, 1999; AACE, 2001; Cranney, 2003). O alendronato de sódio deve ser considerado como agente terapêutico para o tratamento de osteoporose em homens e em mulheres. É particularmente benéfico para mulheres com maiores fatores de risco em relação à estrutura e integridade óssea, baixa densidade mineral óssea ou fraturas vertebrais pré-existentes e para redução de fratura de quadril, naquelas entre 70 e 79 anos (Marcus et al., 2002; Nelson et al., 2002). Além disso, o alendronato é fabricado por diversas indústrias e está disponível no mercado brasileiro em várias especialidades farmacêuticas (DEF, 2004), podendo inclusive ser preparado como medicamento magistral.

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 1993) definiu o uso racional de medicamentos como a situação na

*Autor correspondente: Luciane Cruz Lopes - Faculdade de Ciências da Saúde - Curso de Farmácia - Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP - Rodovia do Açúcar, km 156 - Bloco 2 - Facis, Taquaral - CEP: 13400-911 - Piracicaba - SP, Brasil - Telefone: (19) 3124-1515 - E-mail: luslopes@terra.com.br

qual o paciente recebe um medicamento segundo suas necessidades clínicas, na dose, duração e custo adequados. Este princípio se converteu em um objetivo importante do médico e de quem define a política de saúde de cada nação. Inúmeros trabalhos destacam as influências que o prescritor sofre no momento em que deve decidir qual o caminho terapêutico a ser adotado: as concepções sobre o processo saúde-doença, a qualidade da formação técnica, as condições sócio-culturais e econômicas da população que atende, a disponibilidade de medicamentos no serviço em que atua, as fontes de informações às quais teve acesso e o assédio da indústria farmacêutica, entre outros (Arnau & Laporte, 1989; Barros, 1995; Santos & Nitrini, 2004). Desta forma, o prescritor deve submeter-se, no exercício de sua função, ao rigor científico, à organização de obstáculos econômicos no setor da saúde e aos mais fundamentais preceitos éticos do exercício profissional.

No Brasil, a osteoporose vem sendo tratada por clínicos de diferentes especialidades e os dados relacionados à utilização de recursos e custos de tratamento são insuficientes, não subsidiando uma análise mais detalhada sobre as terapias adotadas, a adesão e a atenção dada pelo sistema de saúde (Kowalski et al., 2001; Costa-Paiva et al., 2003).

Diante do exposto, este estudo farmacoepidemiológico buscou caracterizar a prática terapêutica de clínicos de Amparo (SP) e Pedreira (SP) referentes à utilização do alendronato de sódio em pacientes com osteoporose, considerando as condutas preconizadas na literatura científica.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo.

População alvo e local

Este estudo foi realizado com médicos da rede privada que tratam pacientes portadores de osteoporose utilizando o alendronato de sódio, nos municípios de Amparo e Pedreira, estado de São Paulo. Foram reunidos os médicos dos dois municípios numa única amostra, pois esses locais possuem características sócio-demográficas semelhantes e seis dos médicos entrevistados atuam nos dois municípios. Além disso, é comum a migração de pacientes entre as duas cidades, na busca de atendimento médico.

Amostra

Foi do tipo intencional, incluindo 32 médicos (N=32), representando 94,1% do total de clínicos da região que prescrevem o alendronato. Estes foram selecionados com base em sua especialidade, a partir de dados fornecidos pelas Vigilâncias Sanitárias dos municípios em estudo. Todos os especialistas, que tratam pacientes idosos, foram previamente contatados para verificar se utilizavam o alendronato como

recurso terapêutico no controle da osteoporose. Dos entrevistados, dezessete clínicos atuam no município de Amparo, nove no município de Pedreira e seis nos dois municípios. A distribuição da amostra por especialidades foi de dois angiologistas, três cardiologistas, sete clínicos gerais, um geriatra, onze ginecologistas, sete ortopedistas e um reumatologista.

Coleta de dados

Foi realizada por meio de um instrumento (questionário), com questões abertas e fechadas aplicado pelos pesquisadores, em entrevistas semi-estruturadas e previamente agendadas, no período de primeiro de novembro de 2003 a 20 de janeiro de 2004. O instrumento foi previamente testado em um ensaio piloto e os seguintes dados foram levantados: i) indicação; ii) prescrição; iii) medidas não farmacológicas e a prescrição de cálcio; iv) seguimento de tratamento e v) referencial teórico utilizado pelos entrevistados.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da Unimed Amparo Cooperativa de Trabalho Médico (órgão do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, registro nº 3424/2002, resolução 83/98 CREMESP), através do Ofício CEM 0009/2003. As entrevistas foram realizadas mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido de acordo com a resolução 196/96 do MS.

Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada por meio de elaboração de tabelas descritivas, utilizando-se frequência absoluta. Para a verificação de adequação das respostas àquelas preconizadas pela literatura adotou-se como referencial teórico as seguintes fontes: Lin, 1996; Ferrari Junior & Domingues, 1998; WHO, 1999; NIH, 2000; AACE, 2001; Duques et al., 2001; Fernandes et al., 2001; Brasil, 2002; Lubianca, 2002; Marcus et al., 2002; Nelson et al., 2002; Radominski et al., 2002; Schinitzer et al., 2002; Akesson, 2003; Costa-Paiva et al., 2003. Desta forma o uso do alendronato foi investigado quanto à:

Indicação para pacientes com osteoporose, especialmente para mulheres na pós menopausa, para pacientes que fizeram uso prolongado de corticóides e para homens.

Doses orais de 10mg (uso diário) ou de 70mg (uma vez por semana) e recomendações necessárias dadas aos pacientes que incluíam a ingestão do medicamento em jejum, com um copo cheio de água, permanência em jejum por um período mínimo de 30 minutos e permanência em posição ortostática nesse mesmo intervalo.

Medidas não farmacológicas que incluíam a prática de atividade física e o consumo adequado de cálcio através de dieta balanceada, ou ainda a prescrição de cálcio ou de cálcio e vitamina D, quando a dieta não supria as reservas necessárias.

Duração de tratamento por períodos de cinco anos ou o uso

contínuo com acompanhamento periódico do paciente, com avaliação de eficácia através de investigação de suspeitas de fratura com raios X, melhora clínica através de exame físico e resultados de novas avaliações densitométricas, desde que em períodos maiores que dois anos em relação à avaliação anterior e os critérios de adesão baseados em relatos do paciente, melhora clínica e resultados de densitometria óssea. *Referencial teórico* utilizado pelo clínico que referisse autor ou fonte de publicações relacionados a condutas terapêuticas no tratamento de osteoporose.

RESULTADOS

Cerca de 98% dos médicos entrevistados declaram utilizar o alendronato de sódio para tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, 91,3% para pacientes que fizeram uso prolongado de corticóides e 67,1% declararam já ter utilizado o fármaco para tratar homens com osteoporose.

Em relação à prescrição de doses, observou-se que 29 (90,6%) dos clínicos preferiram a apresentação de 70mg e 15 (46,9%) indicaram também a de 10mg. A preferência pela dose semanal foi justificada através da comodidade do paciente, seguida da facilidade de administração associada à adesão ao tratamento, ocorrência menor de efeitos colaterais no trato gastrointestinal, além de custo e escolha do paciente. O esquema posológico proposto pelos 32 (100%) médicos entrevistados foi de administração oral do medicamento pela manhã, em jejum, porém em relação às recomendações dadas aos pacientes para a administração adequada do medicamento houve um total de 43 inadequações (média de 44,8%) por ausência de declaração das mesmas (Tabela 1). Os clínicos

também apontaram suas preferências em relação às diferentes formas de apresentação do alendronato de sódio. A maioria, 93,7%, declarou preferir o medicamento industrializado e justificou a escolha, entre as diversas opções disponíveis no mercado brasileiro, através do custo do produto (84,4%) e da confiança que possuem no fabricante (65,6%). O custo do tratamento também foi a principal justificativa dos que declararam prescrever também o medicamento manipulado (93,8%) ou exclusivamente (6,2%) (Tabela 2).

Quanto às medidas não farmacológicas, todos os clínicos declararam recomendar a prática de atividade física a todos os pacientes com osteoporose em tratamento com alendronato de sódio, desde que não existissem contra indicações para tanto. A recomendação de dieta especial, visando à ingestão adequada de cálcio, foi declarada por 30 (93,8%) entrevistados. A prescrição de cálcio foi declarada por 24 (75,0%) e de cálcio mais vitamina D por 27 (84,4%) e as justificativas dessas prescrições estão detalhadas na Tabela 3.

Em relação ao seguimento de tratamento, 9,4% dos entrevistados declararam recomendar a manutenção do tratamento por cinco anos e 46,9% o uso contínuo do fármaco, com acompanhamento médico periódico. Os demais (43,8%) propuseram outros períodos de utilização que variaram de três meses a dois anos. A avaliação de eficácia de tratamento teve como principal parâmetro descrito a medida de densidade mineral óssea. Os períodos de reavaliação densitométrica declarados variaram de seis meses a três anos de tratamento (Tabela 1). Quanto à adesão ao tratamento, todos os entrevistados consideraram os relatos dos pacientes em consultas como relevantes para essa avaliação, seguido da observação de melhora clínica e do resultado de nova densitometria (Tabela 1).

Tabela 1 - Frequência de utilização dos parâmetros preconizados no referencial teórico deste trabalho, pelos clínicos entrevistados (N=32) em Amparo (SP) e Pedreira (SP). Período de novembro de 2003 a janeiro de 2004.

Variável	Utilização			
	Adequada		Inadequada	
	N	%	N	%
Recomendações de uso de alendronato				
Ingestão em jejum	32	100,0	0	0,0
Ingerir com copo cheio de água	9	28,1	23	71,9
Não se deitar após ingestão do medicamento	23	71,9	9	28,1
Permanência em jejum por mínimo 30 min. após ingestão do medicamento	21	65,6	11	34,4
Seguimento de tratamento				
Novas densitometrias	32	100,0	0	0,0
Raios X	6	18,8	26	81,3
Período de reavaliação densitométrica após 2 a 3 anos de tratamento	15	46,9	17	53,1
Avaliação de adesão ao tratamento				
Relatos dos pacientes	32	100,0	0	0,0
Melhora clínica	31	96,9	1	3,1
Resultado de nova densitometria	28	87,5	4	12,5

Uso de alendronato na osteoporose

Tabela 2 - Frequência de justificativas para prescrição dos medicamentos contendo alendronato de sódio elencadas pelos clínicos (N=32) em Amparo (SP) e Pedreira (SP), período de novembro de 2003 a janeiro de 2004.

Medicamento prescrito	Justificativa apresentada	Clínicos N (%)
Genérico	Custo mais acessível	5 (15,6)
	Pedido do paciente	4 (12,5)
	Para que possa ser manipulado	3 (9,4)
Referência	Confiança	6 (18,8)
	Segurança	3 (9,4)
Similar	Custo	9 (28,1)
	Confiança no fabricante, laboratórios éticos	5 (15,6)
Manipulado	Custo baixo, para pacientes de menor poder aquisitivo	12 (37,5)
	Confiança no farmacêutico, na farmácia ou no produto	3 (9,4)
	Só indica de 10 mg por problemas na padronização, dosagem ou origem do sal	3 (9,4)

Tabela 3 - Frequência de justificativas para prescrição de cálcio e cálcio mais vitamina D associadas ao alendronato de sódio elencadas pelos clínicos (N=32) em Amparo (SP) e Pedreira (SP), período de novembro de 2003 a janeiro de 2004.

Prescrição	Justificativas	Clínicos N (%)
Cálcio		24 (75,0)
	Todos os pacientes	9 (28,1)
	Dieta c/baixa ingestão de cálcio	3 (9,4)
	Osteoporose grave	2 (6,3)
	Pacientes idosos	2 (6,3)
Cálcio + vitamina D		27 (84,4)
	Todos os pacientes	8 (25,0)
	Baixa exposição ao sol	4 (12,5)
	Pacientes idosos	2 (6,3)
	Pacients c/ osteopenia	2 (6,3)

Quanto ao referencial teórico utilizado pelos entrevistados, observou-se que 31,3% referiram-se nominalmente às fontes utilizadas. Porém, 53,1% citaram fontes de forma genérica, sem especificar autores ou origem da publicação, 6,3% declararam utilizar somente materiais fornecidos pelos laboratórios fabricantes dos medicamentos contendo alendronato de sódio e 9,3% não responderam essa questão.

DISCUSSÃO

Os resultados do estudo mostraram que o perfil dos

pacientes portadores de osteoporose que recebem indicação de alendronato de sódio pelos clínicos entrevistados está de acordo com o indicado pela WHO (1999), ou seja, mulheres na pós-menopausa, pacientes que fizeram uso prolongado de corticóides e homens (WHO, 1999; Brasil, 2002; Marcus et al, 2002; Nelson et al., 2002), estes últimos referidos por número menor de entrevistados, já que alguns estudos registram que homens procuram menos os serviços de saúde e acabam sub-diagnosticados (Zarate et al., 2000), adicionalmente, tendem a cair menos que as mulheres na mesma faixa etária (Wannmacher, 2004), apresentando menor risco de fratura.

As doses prescritas de alendronato para o tratamento de osteoporose, de 70mg para administração oral semanal e 10mg para administração diária também estão adequadas, pois, de acordo com Schnitzer et al. (2002), esses dois esquemas são terapêuticamente equivalentes. As justificativas da preferência pela dose de 70mg também estão em conformidade com esses autores, que sugerem que o esquema semanal pode ser melhor tolerado pelo trato gastrointestinal, resultando em maior comodidade para o paciente, o que pode melhorar a adesão e a persistência no tratamento a longo prazo.

A administração oral em jejum foi referida por todos os clínicos entrevistados e está de acordo com Lin (1996), que observou em ensaios com voluntários sadios que a absorção do alendronato foi quatro a cinco vezes maior, na ausência de alimentos em relação à presença destes.

Para a prescrição do tipo de medicamento contendo alendronato de sódio, a maioria dos entrevistados declarou a grande influência do perfil sócio-econômico do paciente em suas escolhas dos medicamentos industrializados ou manipulados. Essas declarações revelam que esses profissionais estão conscientes de que muitas vezes os pacientes não realizam os tratamentos recomendados porque excedem seus recursos econômicos (Akeson, 2003) e em alguns casos, o tratamento da osteoporose representa 61% dos gastos desses pacientes com medicamentos (Kowalski et al., 2001).

A maioria dos clínicos entrevistados declarou adequadamente recomendar, como medidas não farmacológicas, a prática de atividade física e o consumo adequado de cálcio. Os programas de exercício físico produzem apenas pequenos aumentos de massa óssea, porém melhoram o equilíbrio e podem reduzir o número de quedas, além disso, a perda de mobilidade decorrente de fraturas resulta em perda de condicionamento físico e rápida perda de massa óssea, particularmente em idosos (Woolf & Akeson, 2003). Qualquer tratamento de osteoporose necessita também de reservas adequadas de cálcio, preferencialmente da dieta ou a partir de complementação medicamentosa de cálcio e vitamina D (NIH, 2000), porém as justificativas apresentadas pelos entrevistados para a escolha de cálcio ou cálcio mais vitamina D não diferenciaram, claramente, os perfis dos pacientes que recebiam uma ou outra prescrição. Dados da literatura também não são conclusivos quanto à diminuição de risco de fratura com a associação de alendronato, cálcio e vitamina D (Wannmacher, 2004), porém são considerados agentes complementares (Lubianca, 2002).

Constatou-se falha nas orientações para administração correta deste fármaco, já que 34,1% dos clínicos não declararam fazer a recomendação aos pacientes de permanência em jejum por períodos de 30 minutos após a ingestão do medicamento, 28,1% não referiram a recomendação de permanência em pé neste mesmo período e 71,9% não disseram que recomendam a ingestão do medicamento com um copo cheio de água. Essas orientações são fundamentais para melhorar a absorção do fármaco e facilitar seu trânsito gastrointestinal, diminuindo a

probabilidade de ocorrência de efeitos adversos do alendronato como esofagite, distúrbios gastrointestinais e estenoses gástricas (Ferrari Junior & Domingues, 1998; Duques et al., 2001; Fernandes et al., 2001; Brasil, 2002; Lubianca, 2002).

Também com relação ao seguimento de tratamento, 43,8% dos clínicos estão inadequados, pois declararam recomendar duração de tratamento inferior a dois anos. Observando-se os consensos, guias terapêuticos e mesmo os desenhos de estudos clínicos verificou-se que existem divergências e lacunas referentes a diversos parâmetros para o estabelecimento e condução do tratamento da osteoporose (Marcus et al., 2002; Nelson et al., 2002) e embora falem evidências sobre a duração ideal de tratamento, considerou-se nesse estudo, os benefícios descritos em diversos trabalhos com períodos de tratamento de cinco anos ou a utilização contínua, pois com a suspensão do fármaco, lenta perda óssea pode voltar a ocorrer (AAE, 2001; Lubianca, 2002). O Ministério da Saúde do Brasil, através da Portaria nº 470 (Brasil, 2002), recomenda a manutenção do tratamento baseada em resultados de densitometria óssea a cada dois anos e a Associação Americana de Endocrinologistas (AAE, 2001) declara que não há eficácia comprovada antes de sete anos de tratamento. Segundo McClung (2006) a duração apropriada do tratamento é ditada pela efetividade do uso contínuo comparada ao que ocorre quando a administração é interrompida, a terapia continuada parece justificada para pacientes sob alto risco de fratura. Nenhuma diminuição do efeito foi demonstrada em intervalos de 10 anos de administração. Em contraste, a descontinuação da terapia em mulheres mais idosas tratadas por dois a cinco anos, resultou numa densidade mineral óssea estável e persistente.

Observou-se ainda que 53,1% dos entrevistados solicitavam avaliação densitométrica antes de dois anos de tratamento e estas só são significativas após dois ou três anos (Woolf & Akeson, 2003).

Diante do grande número de entrevistados que deixou de declarar que faz as recomendações necessárias para a administração correta do medicamento, torna-se fundamental ressaltar o papel da comunicação desses clínicos com seus pacientes para o sucesso do tratamento, sugerindo a necessidade de aprimoramento na transmissão de informações apropriadas ao paciente.

Finalmente, em relação ao referencial teórico que subsidia os clínicos no estabelecimento e condução do tratamento, observou-se que apenas 31,3% dos entrevistados forneceram dados consistentes em relação às suas fontes de informação. Além disso, a grande variação nas especialidades desses médicos resulta em enfoques diferentes e busca de informações em fontes muito diversas. Diante disso, as inadequações encontradas nesta pesquisa podem ter sido originadas pela falta de atualização, de análise crítica das várias fontes bibliográficas e do pouco acesso aos trabalhos de metanálise e da força da evidência que determina o grau de recomendação da conduta terapêutica a ser adotada. Estes achados sugerem que a atualização científica desses

profissionais poderia contribuir para o uso racional do alendronato de sódio no tratamento da osteoporose.

ABSTRACT

Survey of the use of sodium alendronate in osteoporosis treatment by physicians in the private health system in two towns in São Paulo.

This is a study of how physicians working in the private health system in the towns of Amparo and Pedreira (upstate São Paulo, 75 miles away from the State capital) use sodium alendronate in the treatment of osteoporosis. This disease is highly prevalent in the elderly population and is treated by consultant clinicians/various specialities. The paper describes an observational, cross-sectional study that was carried out by interviewing 32 clinicians to evaluate: indication, usage, follow-up and evaluation of treatment, non pharmacological measures and source of information used by interviewees. The results show that clinical practice is in conformity with what is recommended in clinical guidelines and the general consensus, concerning indication, doses, and non-pharmacological measures. However, some faults were found in the course of treatment and in the advice given to the patients on how to take the drug, as well as imprecise descriptions of the sources of information by the doctors interviewed. It is concluded that constant scientific updating based on sources of reference (Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis) is an indispensable aid to these clinicians in promoting the rational use of sodium alendronate in the treatment of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis; sodium alendronate; pharmacoepidemiology; drug prescriptions

REFERÊNCIAS

AACE. American Association of Clinical Endocrinologists. 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 2001; 7(4):293. Disponível em URL: <http://www.medsaia.hpg.ig.com.br?osteoporosis2001.pdf> [10 mar 2003].

Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Bull World Health Organ* 2003; 81(9):657-64. Disponível em URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/81/9/en/Akesson.pdf> [30 set 2003].

Arnau JP, Laporte JR. Promoção do uso racional dos medicamentos e preparação de guias farmacêuticos. In: Laporte JR, Tognoni G, Organizadores. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Editora Hucitec; 1989, p.57-74.

Barros JAC. *Propaganda de medicamentos: atentado à saúde?* São Paulo: Hucitec/Sobravime, 1995, p.7.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 470 de 24 de Julho de 2002. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose. Disponível em URL: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-470.htm> [7 ago 2004].

Costa-Paiva L, Horovitz AP, Santos AO, Fonsechi-Carvasan GA, Pinto-Neto AM. Prevalence of osteoporosis in postmenopausal women and association with clinical and reproductive factors. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [periódico on-line] 2003; 25(7): 507-12. Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032003000700007&lng=en&nrm=iso. [21 jun 2004].

Cranney A. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *BMJ* [Periódico on-line] 2003; 327:355-6. Disponível em URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/327/7411/355> [27 set 2003].

DEF. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2003/2004. 32.ed. Rio de Janeiro: Ed. Publicações Científicas, 2004. p.88.

Duques P, Almeida RS, Amorim WPD. Ulceração de anastomose esôfago-entérica causada por alendronato. *Arq Gastroenterol* [Periódico on-line] 2001; 38(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032001000200009&lng=en&nrm=iso [15 dez 2003].

Fernandes PA, Pires MS, Gouvêa AP. Esofagite ulcerativa associada ao uso de alendronato de sódio: achados histopatológicos e endoscópicos. *Arq Gastroenterol* [Periódico on-line] 2001; 39(3). Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032002000300007&lng=en&nrm=iso [15 dez 2003].

Ferrari Junior AP, Domingues SHS. Esophageal ulcer and alendronate. *Sao Paulo Med J* [Periódico on-line] 1998; 116(6):1882-4. Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31801998000600010&lng=en&nrm=iso [12 abr 2003].

Kowalski SC, Sjenzfeld VL, Ferraz MB. Utilização de recursos e custos em osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 47(4):352-7.

Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18(2):75-85.

Lubianca JN. Fármacos para tratamento de osteoporose pós-menopausica. In: Ministério da Saúde. ANVISA. *Fundamentos farmacológico-clínicos dos medicamentos de uso corrente* Rio de Janeiro: ENSP, 2002. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/index.htm> [20 dez 2003].

Marcus R, Wong M, Heath H, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* [periódico on-line] 2002; 23(1):16-37. Disponível em URL: <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/full/23/1/16> [27 set 2003].

- McClung M. Bisphosphonates. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Periódico on-line] 2006; 50 (4): 735-44. Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000400018&lng=en&nrm=iso [17 jan 2007].
- Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials (Structured Abstract). *Int J Clin Pract* [Periódico on-line] 1999; 53(2):122-9. Disponível em URL: <http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php> [23 out 2003].
- Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U. S. preventive services task force. *Ann Inter Med* 2002; 137(6):529-41. Disponível em URL: <http://annals.org/cgi/content/full/137/6> [29 set 2003].
- NIH. National Institute of Health. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *NIH Consensus Statement Online* 2000; 17(1):1-45. Disponível em URL: <http://consensus.nih.gov/cons/111/111.statement.htm> [30 out 2003].
- OMS. Organização Mundial de Saúde. *Como investigar el uso de medicamentos em los serivos de salud. Indicadores seleccionados Del uso de medicamentos*. Genebra, OMS, 1993. 95p.
- Radominski SC, Pinto Neto AM, Massaro AR, Longoi AL, Bacellar A. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Federação brasileira das sociedades de ginecologia e obstetrícia e sociedade brasileira de reumatologia. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002 agosto. Disponível em URL: http://www.amb.org.br/projeto_diretrizes/100_diretrizes/OSTEOPOR.PDF [01 jul 2003].
- Santos V, Nitrini SM. O. Indicadores do uso de medicamentos prescritos e de assistência ao paciente de serviços de saúde. *Rev Saúde Pública* 2004; 38(6):819-26.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McChung M, Kiel DM. A equivalência terapêutica de 70 mg de alendronato uma vez por semana e 10 mg de alendronato uma vez ao dia no tratamento da osteoporose. *Aging Clin Exp Res* 2002; 12(1):1-13.
- Wannmacher L. Manejo racional da osteoporose: onde está o real benefício? *Uso Racional de medicamentos: temas selecionados*. 2004 1(7):1-6. Disponível em URL: http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_OST_0604.pdf [14 set 2004]
- WHO. World Health Organization. World Health Day Active Ageing Makes the Difference 7 April 1999 Ageing and Osteoporosis. Geneva, Switzerland 1999. Disponível em URL: <http://www.who.int.archives/whday/en/documents1999/osteo.html> [30 set 2003].
- Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* [Periódico on-line] 2003; 327:89-95. Disponível em URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/327/7406> [29 set 2003].
- Zarate A, Basurto L, Fanghanel G. La osteoporosis en el varón es un riesgo frecuentemente ignorado. *Gac Med Mex* [Periódico on-line] 2000; 136(1):83-6. Disponível em URL: <http://bvs.insp.mx/artemisa/2000/r08/n01/a16.htm> [21 nov 2002].