

Art. 2º Fica habilitado o número de leitos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), Tipo II, do hospital a seguir relacionado:

CNPJ/CNES	Hospital	Nº leitos
35.501.733/0001-94 2399644	Maternidade Cândida Vargas - Instituto Cândida Vargas - João Pessoa/PB	
26.10 neonatal		12

Art. 3º A referida unidade poderá ser submetida à avaliação por técnicos da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS) e, no caso de descumprimento dos requisitos estabelecidos na Portaria nº 930/GM/MS, de 10 de maio de 2012, terão suspensos os efeitos de seu cadastramento.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 1.274, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2013

Habilita no âmbito da Rede Cegonha, leitos da Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Canguru, no Hospital Nossa Senhora das Graças, com sede em Curitiba (PR).

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

Considerando a Portaria nº 1.459/GM/MS, de 24 de junho de 2011, que institui no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) a Rede Cegonha;

Considerando a Portaria nº 930/GM/MS, de 10 de maio de 2012, que define os critérios de classificação e habilitação de leitos de Unidade Neonatal; Considerando o Plano de Ação Regional do respectivo Estado; e

Considerando a avaliação técnica Coordenação-Geral de Atenção Hospitalar do Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência desta Secretaria (CGHOSP/DAHU/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica habilitado, no âmbito da Rede Cegonha, o número de leitos da Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Canguru (UCINCa), do hospital a seguir relacionado:

CNPJ/CNES	Hospital	Nº leitos
76.562.198/0001-69 2715864	HNSG Maternidade Mater Dei - Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba/PR	
28.03		03

Art. 2º As referidas unidades poderão ser submetidas à avaliação por técnicos da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS) e, no caso de descumprimento dos requisitos estabelecidos na Portaria nº 930/GM/MS, de 10 de maio de 2012, terão suspensos os efeitos de seu cadastramento.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 1.275, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2013

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

Considerando a Portaria nº 930/GM/MS, de 10 de maio de 2012, que define os critérios de classificação e habilitação de leitos de Unidade Neonatal; e Considerando a avaliação técnica da Coordenação-Geral de Atenção Hospitalar do Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência desta Secretaria (CGHOSP/DAHU/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica excluído o número de leitos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) Tipo II, do hospital a seguir relacionado:

CNPJ/CNES	Hospital	Nº leitos
76.562.198/0001-69 2715864	HNSG MATERNIDADE MATER DEI - Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba/PR	
26.02		09

Art. 2º Fica habilitado o número de leitos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), Tipo II, do hospital a seguir relacionado:

CNPJ/CNES	Hospital	Nº leitos
76.562.198/0001-69 2715864	HNSG MATERNIDADE MATER DEI - Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba/PR	
26.10		10

Art. 3º Fica habilitado o número de leitos da Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Convencional (UCINCo), do hospital a seguir relacionado:

CNPJ/CNES	Hospital	Nº leitos
76.562.198/0001-69 2715864	HNSG MATERNIDADE MATER DEI - Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba/PR	
28.02		05

Art. 4º A referida unidade poderá ser submetida à avaliação por técnicos da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS) e, no caso de descumprimento dos requisitos estabelecidos na Portaria nº 930/GM/MS, de 10 de maio de 2012, terão suspensos os efeitos de seu cadastramento.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 1.276, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2013

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

Considerando a Portaria nº 1.459/GM/MS, de 24 de junho de 2011, que institui no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) a Rede Cegonha;

Considerando a Portaria 2.359/GM/MS de 15 de outubro de 2012, que aprova a Etapa I do PAR da Rede Cegonha;

Considerando a Portaria nº 930/GM/MS, de 10 de maio de 2012, que define os critérios de classificação e habilitação de leitos de Unidade Neonatal; e

Considerando a avaliação técnica da Coordenação-Geral de Atenção Hospitalar do Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência desta Secretaria (CGHOSP/DAHU/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica habilitado, o número de leitos da Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Canguru (UCINCa), do hospital a seguir relacionado:

HOSPITAL	Maternidade Cândida Vargas - Instituto Cândida Vargas - João Pessoa/PB
CNPJ	35.501.733/0001-94
CNES	2399644
Código	28.03 - UCINCa
Nº leitos Rede Cegonha Normal (novos)	06
Nº leitos Rede Cegonha/PAR (novos)	10
Total de leitos habilitados SUS	16

Art. 2º As referidas unidades poderão ser submetidas à avaliação por técnicos da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS) e, no caso de descumprimento dos requisitos estabelecidos na Portaria nº 930/GM/MS, de 10 de maio de 2012, terão suspensos os efeitos de seu cadastramento.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 1.305, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013

Declara prorrogado por 12 (doze) meses o período de validade do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), conferida na Resolução nº 73/2007/CNAS/MDS, mediante a aplicação do art. 41 da MP nº 446/2008, à Sociedade de Proteção à Maternidade e à Infância de Ipu, com sede em Ipu(CE).

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

Considerando a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e suas alterações, regulamentada pelo Decreto nº 7.237, de 20 de julho de 2010, que dispõe sobre a Certificação das Entidades Beneficentes de Assistência Social (CEBAS);

Considerando a Medida Provisória nº 446, de 7 de novembro de 2008, e o Parecer nº 1.208-2011/FB/COGEJUR/CONJUR-MS/CGU/AGU; e

Considerando Parecer Técnico nº 488/2013-CGGER/DCEBAS/SAS/MS, constante de Processo nº 25000.070889/2013-46/MS, que concluiu pela manutenção dos requisitos exigidos pela legislação vigente à época da certificação, deferido no Processo nº 71010.000932/2006-85/CNAS/MDS, resolve:

Art. 1º Fica prorrogado por 12 (doze) meses, o período de vigência do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), conferida pela Resolução nº 73/CNAS/MDS, de 17 de maio de 2007, publicada no Diário Oficial da União (DOU), de 28 de maio de 2007, mediante aplicação do art. 41 da Medida Provisória nº 446, de 7 de novembro de 2008, à entidade da Sociedade de Proteção à Maternidade e à Infância de Ipu, CNPJ nº 07.531.080/0001-50, CNES nº 2478293, com sede em Ipu (CE), com vigência de 4 de maio de 2009 até 4 de maio de 2010.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 1.306, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteogênese Imperfeita.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a osteogênese imperfeita no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública nº 40/SAS/MS, de 10 de novembro de 2010, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em portaria; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteogênese Imperfeita.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da osteogênese imperfeita, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da osteogênese imperfeita.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 714/SAS/MS, de 17 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 22 de dezembro de 2010, Seção 1, página 112.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed até 05 de agosto de 2010, sem limites de língua.

Na base Medline/Pubmed, a busca foi realizada com os unitermos "Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] AND "therapy"[Subheading], limitada a ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, o que resultou em 18 artigos. Nove preencheram o delineamento acima definido. O décimo artigo utilizado foi uma revisão sistemática, também encontrada na base da Biblioteca Cochrane. Os demais avaliavam questões ortopédicas ou não apresentavam delineamento adequado (ensaios não controlados, abertos ou com análise retrospectiva).

No Embase, a busca foi realizada com os unitermos 'Osteogenesis imperfecta/exp' AND 'Therapy/exp', limitada a estudos em humanos, sob os tópicos [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, o que resultou em 28 artigos. Seis preencheram delineamento adequado, sendo que 5 deles também foram encontrados nas outras bases de busca citadas. Os artigos excluídos avaliavam questões ortopédicas, terapias experimentais com células-tronco, desfechos qualitativos ou não apresentavam delineamento adequado.

Na base Cochrane, a busca foi realizada com a expressão Osteogenesis Imperfecta localizada em uma revisão sistemática, sendo incluída neste Protocolo.

Também foram acrescentados outros artigos não indexados de interesse e consultados o UpToDate versão 18.2 (www.uptodateonline.com) e livros-textos especializados.

Em 20/07/2013 foi feita atualização de busca a partir de 01/08/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial" a busca resultou em 2 artigos. Todos os resumos foram avaliados: um avaliou o alendronato e foi incluído no presente Protocolo e outro avaliou o uso de somatotropina, medicamento não registrado no Brasil para uso em osteogênese imperfeita.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos "Osteogenesis imperfecta" e "therapy" utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed. Das 7 publicações encontradas, 2 foram excluídas por não avaliarem osteogênese imperfeita, 1 por ser um estudo de revisão e 1 por não avaliar nenhuma terapia. Foram analisados, então, 3 artigos. 2 dos quais foram os mesmos encontrados na pesquisa do Pubmed. O terceiro artigo encontrado avalia o uso do ácido zoledrônico, medicamento que não possui registro no Brasil para uso em osteogênese imperfeita.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e incluído na presente versão do Protocolo.

2 Introdução

A definição clássica de osteogênese imperfeita (OI) é ser doença caracterizada por fragilidade óssea causada por defeito qualitativo ou quantitativo do colágeno tipo 1, sintetizado por osteoblastos(1,2). A incidência estimada de OI nos Estados Unidos da América é de 1 caso para cada 20.000 a 25.000 nascidos vivos(2), mas no Brasil esta informação não é conhecida. OI corresponde a um grupo de alterações hereditárias, na sua maioria, autossômicas dominantes, causadas por inúmeras mutações em um dos dois genes que codificam as cadeias alfa - COL1A1 e COL1A2 do colágeno tipo 1(1,2). Em cerca de 80%-90% de seus portadores, mutações em um destes genes podem ser identificadas(3).

A presença de proteína estrutural anormal determina a fragilidade óssea. Nesta doença, há fraturas aos mínimos traumas e deformidades ósseas. A gravidade dos achados é bastante variável, desde formas letais de fraturas intrauterinas até fraturas que só ocorrerão na adolescência e na vida adulta(1,2). Alguns pacientes têm



comprometimento da estatura, bem como dentinogênese imperfeita, escleras azuis e frouxidão ligamentar, pois o colágeno tipo I também está presente nos dentes, na pele, nos tendões e na esclera. De acordo com a apresentação clínica, foi proposta por Silience e colaboradores, em 1979, a classificação dos tipos I a IV(4), até hoje a mais aceita. Recentemente foram incluídos os tipos V, VI, VII e VIII (Quadro 1)(2,5) e, embora neles o defeito não esteja no gene do colágeno, também se caracterizam por fragilidade óssea.

Quadro 1 - Classificação da Osteogênese Imperfeita

TIPO	EXPRESSIONE CLÍNICA	ASPECTOS CLÍNICOS TÍPICOS
I	Leve	Altura normal ou baixa estatura leve, esclera azulada, sem alterações dentárias.
II	Letal	Múltiplas e graves fraturas em costelas e ossos longos ao nascer, deformidades graves. Ossos achatados e hipodensos, esclera escura.
III	Grave	Baixa estatura acentuada, face triangular, escoliose grave, esclera acinzentada, DI.
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada, esclera branca ou acinzentada, DI.
V	Moderada	Baixa estatura leve a moderada, esclera normal, sem DI, deslocamento da cabeça do rádio, membrana interóssea mineralizada, calo ósseo hiperplásico.
VI	Moderada a grave	Baixa estatura moderada, escoliose, esclera normal, sem DI, excesso de osteoide e lamelas ósseas como escamas de peixe.
VII	Moderada	Baixa estatura leve, úmeros e fêmures curtos, coxa vara, esclera e dentes normais.
VIII	Grave/Letal	Baixa estatura grave, fragilidade óssea extrema, muito semelhante aos tipos II e III, mas com causa genética diversa.

DI: dentinogênese imperfeita

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- Q78.0 Osteogênese imperfeita

4 Diagnóstico

O diagnóstico de OI deve ser considerado em qualquer criança com fraturas de repetição aos mínimos traumas(1,2,6). História familiar, exame clínico e achados radiológicos são importantes para a confirmação diagnóstica.

Outras doenças com fragilidades ósseas, hereditárias ou não, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da OI, especialmente osteoporose idiopática juvenil(6). A doença causa dor lombar e nas extremidades, deformidades pelas fraturas de coluna, acomete crianças maiores, em média as com mais de 7 anos, e tende a melhorar após a puberdade. Outra situação de difícil diferenciação das formas leves de OI pode ser a ocorrência de maus-tratos, razão pela qual uma criteriosa avaliação clínica, radiológica e social é fundamental(2).

4.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico de OI é predominantemente clínico e baseia-se nos sinais e aspectos clínicos descritos na Tabela 1. Baixa estatura, escoliose, deformidade basilar do crânio, esclera azul, _éficit auditivo, dentes opalescentes ou de rápido desgaste (dentinogênese imperfeita) e aumento da frouxidão ligamentar também sugerem o diagnóstico(6).

4.2 Exames de imagem

São auxiliares no diagnóstico:

- radiografia simples dos ossos longos nas incidências anteroposteriores (AP) e perfil para evidenciar fraturas, calos ósseos ou deformidades;

- radiografia panorâmica da coluna em AP e perfil para evidenciar fraturas, calos ósseos ou deformidades (escoliose);

- radiografia simples do crânio em perfil para demonstrar a presença de ossos wormianos.

4.3 Diagnóstico laboratorial

A avaliação do metabolismo do cálcio (dosagens de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH-paratormônio) é útil para afastar hipocalcemia ou hiperparatireoidismo pré-existent.

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de OI que preencherem os seguintes critérios para a respectiva terapia medicamentosa.

Alendronato

Para os pacientes com mais de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV;

- mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica; e

- exames do metabolismo do cálcio (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH).

Pamidronato

Para a indicação de pamidronato em pacientes com menos de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- portadores de fenótipos moderados a graves, tipos III ou IV(2), ou de fenótipo tipo I com dor crônica;

- mais de 3 fraturas/ano, sem trauma significativo nos últimos 2 anos, fraturas de vértebras ou com deformidades dos membros com necessidade cirúrgica(2); e

- radiografia simples de crânio, coluna e ossos longos, evidenciando fraturas ou escoliose ou ossos wormianos.

Nos pacientes com mais de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV;

- mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica;

- exames do metabolismo do cálcio (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH); e

- laudo médico ou exames demonstrando intolerância ao bisfosfonado oral (dispepsia, refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato) ou impossibilidade de manter ortostatismo após uso do medicamento.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento indivíduos portadores de outras doenças ósseas ou com lesões caudadas por maus-tratos; pacientes com formas leves da doença, que não preencham os critérios anteriores (tanto crianças quanto adultos); e pacientes com hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos preconizados neste Protocolo.

7 Tratamento

7.1 Tratamento não medicamentoso

Tratamento ortopédico e fisioterapia são parte importante do cuidado destes pacientes. Os objetivos do tratamento para pacientes com OI são redução do número de fraturas, prevenção de deformidades de membros e escoliose, diminuição da dor crônica e melhora da mobilidade e da capacidade funcional(2). Por isso, o tratamento deve ser realizado principalmente em centros de atendimento ortopédico e fisioterápico especializados.

7.2 Tratamento medicamentoso

O uso dos bisfosfonados baseou-se na experiência desta classe de medicamentos em adultos com osteoporose para diminuição do risco de fraturas associado. O pamidronato, de uso intravenoso (IV), foi o fármaco pioneiro e ainda é o mais utilizado em pacientes pediátricos, uma vez que as crianças menores têm dificuldade de deglutir as formas orais, frequentemente associadas a refluxo gastroesofágico, esofagite e dispepsia. Pamidronato é um fármaco pertencente ao grupo dos bisfosfonados de segunda geração, com estrutura química básica dos pirofosfatos, único inibidor natural da reabsorção óssea. Seu uso, sob diferentes regimes de administração, fundamentou-se em estudos não controlados em formas moderadas a graves da OI(2,7-12). Os escassos ensaios clínicos randomizados(13,14) têm demonstrado benefício do pamidronato em aumentar a densidade mineral óssea (DMO), nem sempre associada à redução do número de fraturas(7,15-18).

Os estudos que compararam pamidronato intravenoso (IV) a alendronato por via oral (VO) não demonstraram superioridade de um fármaco em relação ao outro. Houve apenas uma tendência, não significativa, de diminuição das fraturas em ambos os grupos(15,16). Estes estudos avaliaram o uso de alendronato em crianças já a partir de 3 anos, com baixa incidência de efeitos adversos. Entretanto, foram realizados com pequeno número de pacientes (apenas 6 em cada grupo) e parecem ser publicações complementares. Estudo mais recente, de 2011, avaliou crianças entre 4 e 19 anos em ensaio clínico randomizado comparando alendronato (n = 109) a placebo (n = 30). Demonstrou melhora da densitometria óssea e dos marcadores de resorção óssea, embora não tenha demonstrado benefício em fraturas, no seguimento de 2 anos do estudo(19). Outro estudo, em adultos, também falhou em demonstrar diminuição da taxa de fraturas, e o grupo do alendronato apresentou mais efeitos adversos leves do trato gastrointestinal superior em relação ao grupo placebo(17). O único achado positivo neste último estudo foi o aumento da DMO, também evidenciado em trabalhos anteriores.

Outros bisfosfonados de segunda e terceira gerações também têm sido avaliados no tratamento da OI. O risedronato, bisfosfonado VO de terceira geração, em estudo randomizado, controlado com placebo(18), falhou em demonstrar melhora da taxa de fraturas e de dor óssea, com algum ganho de DMO em pacientes com forma leve da doença. O olpandronato, também um bisfosfonado oral, em um único estudo(20) apenas e com pequeno número de pacientes, registrou menor índice de fraturas e melhora da DMO em relação ao grupo placebo, mas falhou em demonstrar melhora funcional. Todavia, nesse estudo, havia um número expressivo de pacientes com formas leves e os grupos eram heterogêneos, dificultando sua validade externa. O neridronato, uma forma IV de bisfosfonado, igualmente num estudo único(21), com delineamento não cego, evidenciou melhora da DMO e diminuição das fraturas totais ao final de 1 ano contra placebo, mas não houve diferença entre os grupos para fraturas vertebrais. Inexistem estudos que indiquem superioridade destes últimos dois fármacos em relação a outros bisfosfonados.

Embora na grande maioria dos trabalhos analisados houvesse melhora da DMO com os bisfosfonados, mais pesquisas são necessárias para avaliar se tal resultado se traduz em diminuição do número de fraturas e em melhora da dor óssea, do crescimento e da qualidade de vida do paciente, sendo estes os reais objetivos do tratamento(2,7,22). Além disto, algumas questões ainda deverão ser esclarecidas sobre a terapêutica com bisfosfonados, como o tempo de tratamento e seus efeitos sobre o osso a longo prazo(2,7,22), razão pela qual a indicação deve ficar restrita às formas mais graves descritas nos critérios de inclusão deste Protocolo(23).

7.3 Fármacos

- Alendronato: comprimidos de 10 e 70 mg.
- Pamidronato: frasco-ampola de 30, 60 e 90 mg.
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimido de 500 mg + 400 UI ou comprimido de 500 mg + 200 UI.

O uso de pamidronato é compatível com o procedimento 03.03.04.002-5 Internação para o tratamento medicamentoso da osteogênese imperfecta ou administrado em hospital-dia.

7.4 Esquemas de administração

Alendronato

Recomenda-se avaliar a necessidade de jejum e ortostatismo por 30 minutos. A dose recomendada é de 70 mg/dose única/semana em pacientes adultos(7).

Pamidronato

As infusões intravenosas devem ser feitas em ciclos de 3 dias com intervalos de 2-4 meses, conforme a faixa etária. As doses e os intervalos de administração constam da Quadro 2. Para diminuir os efeitos de fase aguda na primeira administração (primeiro ciclo), a dose deve ser a metade do recomendado(2, 12).

Quadro 2 - Esquema de Administração do Pamidronato

Idade (anos)	Doses	Frequência
Abaixo de 2	0,5 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 2 meses
2-3	0,75 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 3 meses
Acima de 3	1,0 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 4 meses

A dose máxima do pamidronato é de 60 mg/dia, a concentração máxima recomendada é de 0,1 mg/ml, e deve ser infundido por 3 a 4 horas. A diluição do pamidronato deve ser feita em solução salina de acordo com a Quadro 3.

Quadro 3 - Diluição Salina de Pamidronato

Pamidronato (mg)	Soro (ml)	ml/h
0-5	50	15
5,1 - 10	100	30
10,1 - 17	170	50
17,1 - 30	300	80
30,1 - 60	600	150

Carbonato de Cálcio

Durante o uso do pamidronato, recomendam-se dieta rica em cálcio (leite e derivados, vegetais verdes escuros, alimentos preparados com soja, suco de laranja), administração de 1.000 mg de carbonato de cálcio 2 vezes ao dia (800 mg de cálcio elementar) e 400 a 800 UI de colecalciferol (vitamina D).

7.5 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados por 2 anos após o período em que não apresentarem mais fraturas.

7.6 Benefícios esperados

- Redução do número de fraturas.

- Redução da dor crônica.

- Redução global do nível de incapacidade física.

- Melhora do crescimento e da mobilidade.

8 Monitorização

A periodicidade da monitorização clínica deve ser feita de acordo com a faixa etária:

- Crianças até 2 anos de idade: a cada 2 meses

- Crianças de 2-3 anos: a cada 3 meses.

- Crianças com mais de 3 anos: a cada 4 meses.

- Adultos: a cada 6 meses

Os resultados obtidos com o tratamento serão analisados pelos seguintes parâmetros:

- número de fraturas e dor óssea, registrados pelo paciente ou familiar no período e informado à equipe assistente; e

- exames radiológicos para confirmação de novas fraturas e deformidades ósseas realizados a critério clínico.

Em pacientes com mais de 18 anos também devem ser avaliados os parâmetros bioquímicos (cálcio, fósforo e fosfatase alcalina), preferencialmente a cada ciclo de pamidronato ou a cada 4-6 meses, quando administrado alendronato.

Os efeitos adversos do tratamento incluem síndrome influenza-like (febre, mialgia, mal-estar, rash cutâneo e vômitos) geralmente após a primeira infusão, uveíte e insuficiência respiratória em pacientes com menos de 2 anos(2,24). Outros efeitos adversos relatados são hipocalcemia e leucopenia moderadas, aumento transitório da dor óssea e diminuição transitória da mineralização óssea. Os efeitos em longo prazo são desconhecidos e sugere-se que o uso em excesso possa prejudicar o reparo de microdanos ósseos e de fraturas(2).

Pacientes sem indicação de tratamento medicamentoso devem ser monitorizados clinicamente, ao menos anualmente.

9 Acompanhamento pós-tratamento

Após o término do tratamento, os pacientes devem ser acompanhados com monitorização clínica ao menos anualmente. Pacientes que voltarem a apresentar fraturas ou dor óssea devem ser reavaliados clínica e radiologicamente e, se preencherem novamente os critérios, devem retornar ao tratamento.

10 Regulação/controle/avaliação pelo gestor

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

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, da adequação de uso dos medicamentos e o acompanhamento pós-tratamento.

Pacientes com diagnóstico de OI, devem ser atendidos em serviços especializados com capacidade de atendimento médico, inclusive ortopédico e fisioterápico. Tais serviços serão responsáveis pela indicação do tratamento, inclusive com bisfosfonado oral (alendronato). Os ciclos de pamidronato requerem internação hospitalar por 3 dias e acompanhamento médico.

A regulação do SUS deve organizar os fluxos de internações e acompanhamentos ambulatoriais.

11 Informações ao paciente

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

12 Referências bibliográficas

1.M.P W. Osteogenesis Imperfecta. In: Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 1999. p. 386-89.

2.Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004;363(9418):1377-85.

3.Byers PH, Wallis GA, Willing MC. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. J Med Genet. 1991;28(7):433-42.

4.Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.

5. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet.* 2007;39(3):359-65.

6. Heath DA, NJ S. Disorders of calcium and bone metabolism. *Clinical pediatric endocrinology.* 2001:390-410.

7. Phillipi Carrie A, Remington Tracey, D SR. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* The Cochrane Library. (7).

8. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1235-43.

9. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002;110(9):1239-41.

10. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998;339(14):947-52.

11. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):986-92.

12. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(1):63-72.

13. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res.* 2005;20(6):977-86.

14. Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2008;93(5):398-400.

15. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(1):43-53.

16. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):132-40.

17. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006;21(2):300-6.

18. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1282-9.

19. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):355-64.

20. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2004;363(9419):1427-31.

21. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(5):758-63.

22. Castillo H, Samson-Fang L, Panel AAFcPaDMTOCR. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(1):17-29.

23. Alharbi M., Pinto G., Gaubicher S., Polak M., Finidori G., Le Merrer M., Souberbielle J.C., Guillou F., Polak M. Pamidronate treatment of children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta: A note of caution. *Hormone Research.* 2009; 71(1): 38-44.

24. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004;35(1):231-4.

PORTARIA Nº 1.309, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013

Approva o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilose.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a espondilose no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública nº 19/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em portaria; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Espondilose.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da espondilose, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da espondilose.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 494/SAS/MS, de 23 de setembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 184, de 24 de setembro de 2010, Seção 1, página 682.

HELVÉLCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ESPONDILOSE

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Como fontes de busca de artigos, foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase e livros-texto de medicina, acessados em 03/03/2010. Não foram empregados limites de data ou línguas.

Com os termos "Spondylosis"[Mesh] e "Diagnosis"[Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "Meta-Analysis"[ptyp], "Practice Guideline"[ptyp], "Consensus Development Conference"[ptyp] ou "Guideline"[ptyp], foram obtidos 14 artigos. Com os termos "Spondylosis"[Mesh] e "Therapeutics"[Mesh], restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "Clinical Trial"[ptyp], "Meta-Analysis"[ptyp], "Practice Guideline"[ptyp], "Randomized Controlled Trial"[ptyp], "Consensus Development Conference"[ptyp], "Controlled Clinical Trial"[ptyp] ou "Guideline"[ptyp], 42 artigos foram encontrados.

Utilizando-se os termos "spondylosis"/exp e "diagnosis"/exp e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "cochrane review"/lim, "meta analysis"/lim, "systematic review"/lim, foram obtidos 12 artigos. Com os termos "spondylosis"/exp e "therapy"/exp, restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "cochrane review"/lim, "controlled clinical trial"/lim, "meta analysis"/lim, "randomized controlled trial"/lim, "systematic review"/lim, foram encontrados 113 artigos.

O livro UpToDate, disponível no site www.uptodateonline.com, versão 17.3, também foi consultado.

Todos os artigos foram revisados e os identificados como revisões, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração deste Protocolo.

Em 10/07/2013 foi feita atualização da busca a partir de 01/03/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "Spondylosis" e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial" a busca resultou em 29 artigos. Todos os resumos foram avaliados: 12 estudos foram excluídos por se tratarem de publicações no idioma chinês, 8 por tratarem de estudos cirúrgicos ou pós-cirúrgicos, 1 por ser protocolo de estudo, sem apresentar resultados, 4 por avaliarem terapias alternativas não disponíveis em nosso meio e 3 por não avaliarem efetividade de tratamento.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos "spondylosis" e "therapy" utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed (estudos em humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises), das 40 publicações encontradas, 16 sendo duplicatas da busca do pubmed, 7 por avaliarem terapias alternativas, 9 por não avaliarem tratamento da doença, 7 por avaliarem terapias cirúrgicas.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e que foi incluído na presente versão do Protocolo.

2 Introdução

Espondilose é o termo geral utilizado para definir alterações degenerativas inespecíficas da coluna vertebral. Estas alterações são mais comuns nas porções relativamente móveis, como as regiões cervical e lombar, e menos frequentes nas porções relativamente rígidas, como a região dorsal(1).

Suas causas ainda não estão bem estabelecidas, mas idade é o principal fator de risco. As alterações degenerativas ocorrem no disco vertebral, nas articulações zigoapofisárias e uncovertebrais e nos corpos vertebrais. Gradualmente, ocorrem neoformações ósseas nestas áreas, chamadas osteófitos, os quais podem resultar em estreitamento do foramen neural, causando compressão das raízes nervosas e consequente radiculopatia. Tais alterações ao longo da margem dos corpos vertebrais e do ligamento longitudinal posterior podem causar compressão da medula espinhal (mielopatia)(1).

A doença degenerativa cervical é muito freqüente e sua prevalência aumenta com a idade(2). Quase metade da população apresenta cervicalgia em algum momento da vida(3). Estudo de base

populacional inglesa mostrou que 25% das mulheres e 20% dos homens em atendimento primário apresentavam dor cervical recorrente(4). Dados de alta prevalência da condição foram confirmados em estudo que, avaliando 10.000 adultos noruegueses, identificou quadro de dor cervical em 34% deles no ano anterior ao da pesquisa(5). No Brasil, dados de prevalência de espondilose não são disponíveis.

A dor cervical é a segunda causa mais frequente de consulta nos serviços primários de saúde do mundo inteiro, ficando apenas atrás da dor lombar(3, 6). Aproximadamente 70%-80% da população sofrem de alguma dor incapacitante da coluna ao longo da vida(7). Dor lombar é a primeira causa de absenteísmo ao trabalho nos países industrializados, ficando atrás apenas do resfriado comum(7,8).

A espondilose pode levar a protrusão discal ou perda da altura do disco, sobrecarregando outros elementos da coluna e causando radiculopatia ou mielopatia(9). A idade média ao diagnóstico é em torno dos 48 anos, e a incidência anual, de cerca de 107 por 100.000 em homens e de 63 por 100.000 em mulheres(1).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à Saúde (CID-10)

- M 47.1 Outras espondiloses com mielopatia

- M 47.2 Outras espondiloses com radiculopatia

- M 47.8 Outras espondiloses

4 Diagnóstico

4.1 Clínico

A espondilose cervical é geralmente assintomática. Nos pacientes sintomáticos, o diagnóstico se baseia no quadro clínico de dor cervical indolente que, na maioria das vezes, se agrava com o início dos movimentos, mas melhora com a sua continuidade (padrão mecânico)(1). Pode ocorrer dor referida na região occipital, retro-orbital, temporal, nos ombros ou nos braços. Os sinais clínicos podem revelar dor pobremente localizada, movimentos limitados dos braços e alterações neurológicas menores. Os achados neurológicos podem ser evidentes nos 10% da população sintomática em que há mieloradiculopatia(2).

Quando ocorre herniação do núcleo pulposo do disco intervertebral, os sintomas podem se desenvolver de forma aguda. Neste caso, parestesias ou formigamentos na distribuição da raiz nervosa acometem 80% dos pacientes. Mesmo quando a radiculopatia é grave, sua localização clínica é difícil em razão da extensa sobreposição dos suprimentos nervosos nos dermatômos(1). Quando os sintomas são intensos, o diagnóstico diferencial com outras dores cervicais, como lesões mecânicas da coluna, doenças inflamatórias, doenças metabólicas, infecções e neoplasias, deve ser considerado(3).

4.2 Radiológico

Radiografias da coluna não são necessárias para o diagnóstico, porém, quando realizadas, podem mostrar perda da lordose natural e outras alterações degenerativas. Entretanto, alterações degenerativas à radiografia não se correlacionam com sintomatologia clínica, sendo encontradas com grande frequência em pacientes assintomáticos(10).

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com quadro clínico doloroso cervical, dorsal ou lombar, com padrão mecânico, na presença ou não de mieloradiculopatia.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos os pacientes com contraindicação ou intolerância a medicamento especificado neste Protocolo.

7 Tratamento

O tratamento da espondilose é sintomático (11), sendo o paracetamol o fármaco de escolha. O paracetamol é um analgésico não opioide eficaz no controle da dor. Para pacientes em que o controle dos sintomas com este fármaco é insatisfatório, a prescrição de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) pode ser adicionada ao esquema analgésico. Os AINE são medicamentos efetivos no controle dos sintomas dolorosos e têm papel agonista no controle da dor quando ministrados em associação com paracetamol(11). Entretanto, os AINE não alteram a história natural das doenças degenerativas ou inflamatórias. Dentre os efeitos adversos mais comuns, estão os gastrointestinais, como dispepsia e úlcera péptica; e renais, como retenção hídrica, hipertensão e perda de função renal(12,13).

Fisioterapia ativa e passiva foi comparada com fisioterapia ativa e com terapia farmacológica em um estudo, demonstrando-se benefício das três estratégias para alívio da dor em 6 meses(14). A incapacidade melhorou nos três grupos em 3 meses, mas somente no grupo de fisioterapia ativa e passiva combinadas o efeito foi mantido em 6 meses. De maneira semelhante, a qualidade de vida melhorou nos 3 grupos em 3 meses, mas somente se manteve no sexto mês nos grupos de fisioterapia.

Inexistem evidências que suportem o uso de sulfassalazina para espondilose. Relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos e opiáceos são utilizados, porém sem demonstração inequívoca de benefício na literatura científica.

7.1 Fármacos

- Paracetamol: comprimidos de 500 mg e solução oral de 200 mg/ml.

- Ibuprofeno: comprimidos de 200, 300 e 600 mg e solução oral de 50 mg/ml.

7.2 Esquemas de administração

- Paracetamol: administrar, por via oral, 500 mg até 6 vezes ao dia.

- Ibuprofeno: administrar, por via oral, 600 mg até 3 vezes ao dia.