

*“A Gestão de Tecnologias Emergentes para a Condição
Osteoporose: Subsídios a para a Elaboração de Um Sistema De
Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil”*

Suzana Yumi Fujimoto

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em
Saúde Pública, Modalidade Profissional*

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Leticia Krauss Silva

Rio de Janeiro, setembro de 2009

Essa dissertação, intitulada

**A gestão de tecnologias emergentes para a condição
osteoporose: subsídios para a elaboração de um sistema de
monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil**

e apresentada por

Suzana Yumi Fujimoto,

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Siliansky de Andreazzi

Prof.^a Dr.^a Cristiane Machado Quental

Prof.^a Dr.^a Letícia Krauss Silva – Orientadora

Dissertação defendida e aprovada em 18 de setembro de 2009

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

F961 Fujimoto, Suzana Yumi
A gestão de tecnologias emergentes para a condição osteoporose:
subsídios para a elaboração de um sistema de monitoramento do
horizonte tecnológico no Brasil. / Suzana Yumi Fujimoto. Rio de
Janeiro: s.n., 2009.
101 f., il.

Orientador: Silva, Leticia Krauss
Dissertação (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2009

1. Tecnologia Biomédica. 2. Avaliação. 3. Osteoporose. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.716

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ricardo e Nobuko, que sempre valorizaram e investiram em minha formação, pelo amor, dedicação e incentivo incondicionais.

Ao meu marido André, que faz com que os todos os dias sejam especiais e únicos, pelo apoio, compreensão e carinho, e por estar sempre presente e acreditar em mim.

AGRADECIMENTOS

À professora Letícia, pelos conhecimentos passados, pela confiança em mim depositada e pela orientação na presente dissertação.

Ao meu marido André, pelo amor, força, incentivo, paciência e apoio incondicionais demonstrados desde o início dessa caminhada.

Ao meu querido enteado Victor, pelo carinho, paciência e compreensão durante todos os finais de semana nos quais estive ocupada.

Aos meus amados pais, Ricardo e Nobuko, pelo apoio, carinho e suporte constantes.

À toda a minha família, em especial ao meu irmão Fernando, pelo amor e amizade durante todos esses anos.

Aos queridos amigos do mestrado, pela companhia e incentivo, em especial à Cleonice, Dolores e Lourdes, companheiras durante todo o processo de elaboração dessa dissertação.

Às minhas amigas da ANVISA, Cintia, Gabrielle, Misani e Renata, pela amizade, compreensão e estímulo durante todo o período do mestrado.

Aos meus colegas de trabalho, pela compreensão e incentivo.

Ao meu gerente Alexandre, por permitir meu afastamento, quando necessário, para realizar o mestrado.

À toda a equipe da ENSP envolvida nesse mestrado, pela paciência e orientação.

A Deus, que sempre me dá forças e, com sabedoria, me conduz, protege e ilumina.

RESUMO

As atividades de rastreamento do horizonte tecnológico, uma forma de avaliação de tecnologia em saúde realizada no início do ciclo de vida das tecnologias, vêm sendo difundidas em países desenvolvidos desde a década de 90, visando tornar mais eficientes os processos de tomada de decisão relativos à incorporação de novas tecnologias. Trata-se de uma abordagem sistemática para a identificação e avaliação de tecnologias novas/emergentes, com o objetivo de alertar os tomadores de decisão quanto à sua existência e potenciais conseqüências de sua incorporação para o sistema de saúde, antes da difusão do seu uso. Considerando a relevância de operacionalizar as atividades de rastreamento do horizonte tecnológico para a atenção à saúde no Brasil, a presente dissertação teve o objetivo de produzir subsídios para a elaboração de diretrizes de um sistema de rastreamento do horizonte a ser criado no País. Para auxiliar o processo de elaboração, foi realizado um exercício de rastreamento do horizonte, no qual foi utilizado o caso das tecnologias envolvidas no manejo da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, um problema de saúde considerado relevante, para o qual não existe solução razoável. Inicialmente, procedemos a uma revisão do conceito e das experiências internacionais com sistemas de rastreamento do horizonte tecnológico (SRH) em saúde. As fontes consultadas e os trabalhos analisados indicam um consenso de que um SRH deve sempre basear seu trabalho na melhor evidência preliminar disponível sobre o efeito das tecnologias, na saúde das pessoas e sobre o sistema de saúde, e atuar de maneira transparente, explicitando ao máximo a metodologia adotada no processo de trabalho. A revisão também permitiu a identificação de muitos desafios e pontos críticos para o desenvolvimento e operacionalização de tal sistema. O exercício de rastreamento realizado possibilitou a identificação de uma nova tecnologia medicamentosa, o denosumab, para o tratamento da osteoporose, cujos ensaios clínicos de fase II e III, recentemente publicados, foram analisados. As limitações enfrentadas na realização do exercício permitiram reconhecer algumas dificuldades básicas específicas da avaliação tecnológica no início do ciclo de vida. A avaliação das experiências internacionais e o exercício acima referido indicam que, para o desenvolvimento e operacionalização de um SRH no Brasil, o intercâmbio e a colaboração institucional com as unidades governamentais de monitoramento do

horizonte de países desenvolvidos será fundamental, tendo em vista o corpo qualificado e a longa experiência daquelas unidades nessas atividades e, ainda, a quantidade de trabalho e de tempo envolvidos na análise de cada tecnologia e a urgência inerente a essas atividades. Além disso, deverá haver uma articulação entre os atores-chave, especialmente os do âmbito governamental, com o objetivo de discutir e estabelecer as diretrizes para a criação do sistema. Com isso, espera-se que as informações produzidas pelo SRH brasileiro sejam adequadamente utilizadas no processo de tomada de decisão do sistema de saúde.

Palavras-chave: Avaliação de tecnologia em saúde, monitoramento do horizonte tecnológico, osteoporose, denosumab.

ABSTRACT

Activities related to horizon scanning of technologies for health care, a form of health technology assessment carried out at the beginning of the life cycle of those technologies, have been adopted in several developed countries since the 90s, with the purpose of improving the efficiency of decision making related to the incorporation of new technologies. Horizon scanning consists of a systematic approach to identify and assess new and emerging technologies in order to warn health care decision makers about the existence and potential consequences of their incorporation to individuals and to the health system, before the diffusion stage.

Given the importance of developing horizon scanning activities for health care technologies in Brazil, the present work had the objective of producing subsidies for the elaboration of guidelines to develop a horizon scanning system in Brazil. To aid that elaboration process, the case of technologies designed for the secondary prevention of osteoporotic fractures after menopause, a relevant public health problem far from being solved, was analyzed.

Initially, a review of the concept of horizon scanning in health care and of the related international governmental experiences was carried out. The available sources and studies indicate a consensus on that: a) recommendations made by a horizon scanning

system must be supported by the best available early scientific evidence of the consequences on the health of the individuals and on the health system of the adoption of new/emerging technologies; b) the horizon scanning system must act in a transparent way, making explicit the criteria and methodology it uses. The review also showed that there remain several challenges to be dealt with in order to further develop such monitoring system.

The horizon scanning exercise related to the secondary prevention of osteoporotic fractures enabled the identification of a new drug, called denosumab; phase II and phase III trials of that technology have been recently published and were analyzed. Limitations faced in such exercise made it possible the identification of some specific difficulties associated to technology assessment at the beginning of the life cycle.

The review of the international experiences with horizon scanning of health care technologies, at central government level, along with the mentioned exercise, indicate that, for developing a horizon scanning system in Brazil, collaboration with developed countries' units is essential, taking into account the qualified and experienced staff of such units as well as the amount of work and time involved in the analysis of each technology and the inherent urgency of such activities.

Finally, key actors, specially those at central government level, must be articulated for the discussion and elaboration of the guidelines towards the creation of such system. In this way, the chances of a successful effort, with an adequate utilization of produced information in the process of decision-making, are increased.

Key words: health technology assessment; horizon scanning, osteoporosis, denosumab.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. RASTREAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO: JUSTIFICATIVA	12
1.2. RASTREAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO: CONCEITUAÇÃO	14
2. OBJETIVOS.....	18
2.1. OBJETIVO GERAL.....	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3. METODOLOGIA	20
3.1. ETAPAS DO PROCESSO DE RASTREAMENTO DO HORIZONTE... 	20
3.2. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS: SISTEMAS E REDE	27
3.3. REVISÃO DOS CONHECIMENTOS DISPONÍVEIS SOBRE OSTEOPOROSE E ALTERNATIVAS TECNOLÓGICAS	32
3.3.1. O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO	36
3.3.1.1. ASPECTOS FISIOLÓGICOS DA MENOPAUSA	36
3.3.1.2. ASPECTOS DA FISIOLOGIA ÓSSEA ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO	37
3.3.2. OSTEOPOROSE	38
3.3.2.1. O TECIDO ÓSSEO	38
3.3.2.2. O METABOLISMO ÓSSEO	39
3.3.2.3. DEFINIÇÃO E CONSEQUÊNCIAS DA OSTEOPOROSE.....	42
3.3.2.4. DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE E AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURA	45
3.3.2.5. PREVALÊNCIA DA OSTEOPOROSE	46
3.3.2.6. INCIDÊNCIA DA FRATURA DE FÊMUR	48
3.3.2.7. FRATURAS OSTEOPORÓTICAS	49
3.3.2.8. FATORES DE RISCO PARA FRATURA.....	49
3.3.2.9. MECANISMOS DE AÇÃO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE	53
3.3.2.10. EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE	56

3.3.2.11. ADESÃO E ADERÊNCIA AOS TRATAMENTOS ANTI-OSTEOPORÓTICOS.....	67
3.3.2.12. POTENCIAIS TECNOLOGIAS A SEREM UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE E NA PREVENÇÃO DE FRATURAS .	70
4. RESULTADOS	75
4.1. NOVAS TERAPIAS MEDICAMENTOSAS PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE	75
5. DISCUSSÃO.....	79
6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	81
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de vida das tecnologias médicas.

Figura 2. Esquema simplificado da História Natural da Doença (HND).

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Relação dos membros da EuroScan.

Quadro 2. Medicamentos lançados no mercado brasileiro a partir do ano de 2003.

Quadro 3. Estimativa do risco de fratura de fêmur provenientes de estudos incluídos na revisão de MACLEAN et al., 2007.

Lista de Siglas e Abreviaturas

AHRQ - *Agency for Healthcare Research and Quality*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS - Avaliação Tecnológica em Saúde

CITEC - Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde

DXA - Absorciometria de energia dupla de raios X

DMO – Densidade mineral óssea

EA – Evento adverso

ECR – Ensaio clínico randomizado

EuroScan - *International Information Network on New and Emerging Health Technologies*

FSH - Hormônio folículo estimulante

HND - História natural da doença

IC – Intervalo de confiança

LH - Hormônio luteinizante

MeSH - *Medical Subject Headings*

MHT – Monitoramento do horizonte tecnológico

NHS - *National Health Service*

NHSC - *National Horizon Scanning Centre*

NOF – *National Osteoporosis Foundation*

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR – *Odds Ratio*

PTH – Paratormônio

RR – Risco relativo

RS – Revisão sistemática

SERM - Modulador seletivo do receptor de estrógeno

SRH – Sistema de rastreamento do horizonte

SUS – Sistema Único de Saúde

TRH – Terapia de Reposição Hormonal

1. Introdução

1.1. Rastreamento do horizonte tecnológico: justificativa

A partir do conhecimento básico, é possível desenvolver o conhecimento aplicado, que pode ter como resultado uma nova tecnologia. Atualmente, observa-se que, na busca por inovações, por tecnologias que alterem a fisiopatologia das doenças, há uma interação constante entre aqueles que desenvolvem as tecnologias e as ciências básicas. Com isso, espera-se que a rápida mudança tecnológica na área da saúde se acelere continuamente.

Se, por um lado, um número cada vez maior de novas tecnologias é lançado no mercado, por outro, há o aumento da demanda por tais tecnologias por parte de pacientes, profissionais da área da saúde, e mesmo pelo governo. Dessa maneira, a capacidade de produzir inovações supera a capacidade de avaliá-las, o que pode levar à incorporação de tecnologias ineficazes e pouco custo-efetivas, o que por sua vez pode conduzir a um quadro de baixa efetividade e ineficiência, propiciando a iniquidade nos serviços de saúde. A incorporação de novas tecnologias aos sistemas de saúde gera algumas conseqüências, tais como mudanças na conduta clínica, ao levar à alteração dos processos de rastreamento, diagnóstico e tratamento, e mudanças na própria organização dos serviços de saúde.

Além disso, há uma pressão constante para que se acelere o processo de decisão relacionado ao registro de novas tecnologias. Nos Estados Unidos, o FDA (*Food and Drug Administration*) estabeleceu um processo de aprovação acelerada (*fast-track*), e a EMEA (*European Medicines Agency*) é pressionada para que reduza o tempo de análise do processo de registro (DOUW e VONDELING, 2006). No Brasil, já há a prerrogativa de aprovação do registro de produtos biológicos apenas com estudos de fase II, conforme disposto no Art. 36 da Resolução RDC Nº 315/2005, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A adoção de mecanismo semelhante para medicamentos sintéticos e semi-sintéticos também está sendo avaliada pela área da ANVISA responsável pelo registro de medicamentos novos. Além disso, o fenômeno conhecido como “judicialização da saúde” é o processo pelo qual o Poder Judiciário determina que o Estado forneça determinado medicamento, atendimento médico ou insumo terapêutico, quando ele entende que o direito à saúde e à assistência

farmacêutica está ameaçado (GANDINI et al, 2008). Assim, ao desconsiderar as políticas públicas de assistência farmacêutica existentes, o Poder Judiciário acaba beneficiando uma pequena parcela da população que teve acesso ao sistema, em detrimento da garantia de toda uma coletividade (MARQUES e DALLARI, 2007).

Deve-se mencionar também a constante pressão sobre os gestores da área de saúde para que agilizem, cada vez mais, os processos de tomada de decisão relativos à incorporação de novas tecnologias. Esses, responsáveis pela promoção e proteção da saúde pública, não desejam, por sua vez, ser surpreendidos pelas consequências inesperadas da introdução de uma nova tecnologia.

Nesse contexto, a Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS) constitui um importante subsídio para gestores da área de saúde, uma vez que sintetiza o conhecimento produzido sobre as implicações do uso de determinada tecnologia médica, influenciando o processo decisório envolvido em diferentes fases do ciclo de vida das tecnologias, tais como na sua difusão e incorporação (KRAUSS, 2003a). Historicamente, a maioria das ATSs focalizava tecnologias já inicialmente difundidas. Ainda nos anos 80, passou-se a considerar as vantagens de atuar de maneira pró-ativa, rastreando e avaliando tecnologias novas e emergentes em um momento anterior à sua introdução (WILD e LANGER, 2008). Tratava-se, pois, de uma antecipação da avaliação de determinadas tecnologias, em um processo denominado rastreamento do horizonte tecnológico, assim denominado uma vez que o “horizonte” é rastreado em busca de novos medicamentos, produtos para saúde, e procedimentos (DOUW e VONDELING, 2006).

Em trabalho publicado por BANTA e GELJINS (1998), os autores concluem que não é satisfatório reagir ao desenvolvimento tecnológico apenas quando confrontado por suas consequências. Em meados da década de 80, Banta havia proposto ao governo holandês que fosse criado um sistema permanente, denominado *Early Warning System*, que adotasse uma abordagem sistemática de identificação e avaliação de novas tecnologias, ainda em desenvolvimento, com o objetivo de alertar os tomadores de decisão quanto à sua existência e potenciais consequências, antes da difusão do seu uso. Foi, então, criado o primeiro sistema de monitoramento do horizonte, estabelecido entre os anos de 1985 e 1986 no Conselho de Saúde Holandês (BANTA e GELJINS, 1998; WILD e LANGER, 2008).

1.2. Rastreamento do Horizonte Tecnológico: conceituação

Atualmente, o termo mais comumente adotado para aquele tipo de sistema é Sistema de Rastreamento do Horizonte - SRH (*Horizon Scanning System*) (DOUW e VONDELING, 2006). Segundo DOUW et al (2004), o processo de rastreamento do horizonte tecnológico tem por objetivos a prevenção das consequências indesejáveis da introdução desorganizada e aleatória de tecnologias de alto impacto e a promoção da adoção de tecnologias que apresentem benefícios em saúde e que sejam custo-efetivas. Dessa maneira, o processo de rastreamento do horizonte tecnológico seria realizado no início do ciclo de vida de uma tecnologia, podendo ser considerada uma “ATS preliminar”, conforme pode-se observar na Figura 1.

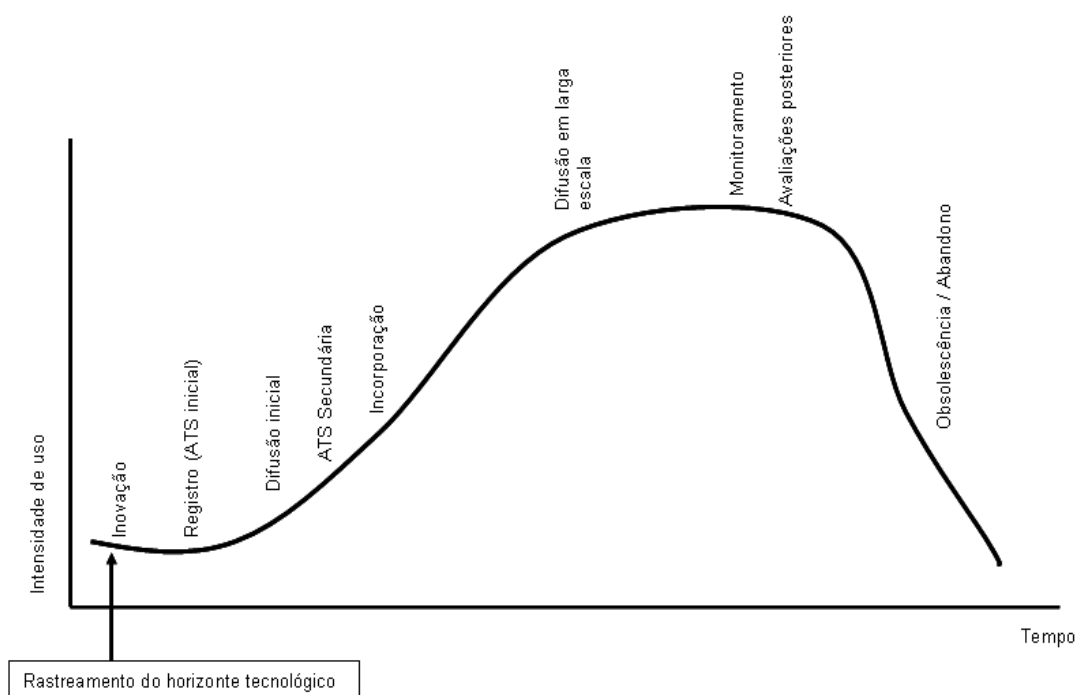


Figura 1. Ciclo de vida das tecnologias médicas (Fonte: Adaptado de KRAUSS, 2003a).

Apesar de estar localizado no início do ciclo de vida das tecnologias, o processo de rastreamento do horizonte deve ser alimentado pelos dados de eficácia/efetividade das tecnologias já difundidas, com vistas à realização de um processo eficiente e que

ocorra no momento adequado. Dessa maneira, um sistema de rastreamento do horizonte tecnológico deve rastrear tecnologias em desenvolvimento que atendam às limitações daquelas já difundidas, levando em consideração, ainda, a conjuntura na qual as novas tecnologias serão inseridas.

Atualmente, existe uma rede de colaboração internacional da qual participam entidades que atuam na área de rastreamento do horizonte, denominada *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), cujos objetivos principais são o de compartilhar informações a respeito de tecnologias em saúde novas e emergentes e de promover a troca de informações a respeito da metodologia adotada nas etapas do processo de rastreamento do horizonte.

Um Sistema de Rastreamento do Horizonte (SRH) é essencialmente um mecanismo que permite a comunicação entre formuladores de políticas e especialistas, cujo propósito é o de identificar tecnologias no início do seu desenvolvimento/concepção e elaborar relatórios sobre aquelas consideradas importantes. Nesse sentido, informações fundamentais incluem o julgamento com relação à probabilidade do desenvolvimento efetivo da tecnologia e o horizonte de tempo para sua introdução/difusão inicial (BANTA e GELJINS, 1998). Dessa maneira, o SRH deve prover informações em tempo hábil aos tomadores de decisão responsáveis pela incorporação de novas tecnologias, de maneira a auxiliar no controle e racionalização dos processos de adoção e difusão (WILD e LANGER, 2008).

As tecnologias a serem avaliadas prioritariamente devem ser aquelas que, potencialmente e de forma relevante, acarretem custos financeiros, impacto sobre a saúde da população, mudanças na organização do sistema de saúde e envolvam questões éticas (BANTA e GELJINS, 1998). A rede EuroScan procura especificar o foco desses sistemas, que deveria estar em tecnologias que possuam as seguintes características:

- Tecnologia nova – aquela que ainda está na fase de adoção, disponível para uso clínico há pouco tempo, e que geralmente encontra-se em fase de lançamento ou está em comercialização há pouco tempo em termos mundiais;
- Tecnologia emergente – tecnologia ainda não adotada por nenhum sistema de saúde. No caso de medicamentos, os mesmos estariam sendo analisados em

ensaios clínicos de fase II ou III, ou estariam em fase de pré-lançamento. Caso sejam equipamentos médicos, ainda não estariam em comercialização, ou seriam comercializados dentro de 6 meses, ou ainda, estariam em comercialização, mas com difusão inferior a 10% ou localizada em poucos centros no mundo;

- Representem uma mudança na indicação ou uso de uma tecnologia já existente;
- Sejam parte de um grupo de tecnologias em desenvolvimento que, como um todo, possam apresentar algum tipo de impacto.

A avaliação da efetividade dos próprios SRHs ainda é escassa (WILD e LANGER, 2008). Um dos poucos estudos disponíveis sobre o assunto avaliou a acurácia das previsões realizadas, entre 1997 e 1999, pelo *National Horizon Scanning Centre* (NHSC), que avalia tecnologias que apresentem impacto potencial para o sistema nacional de saúde da Inglaterra e do País de Gales (*National Health Service - NHS*) (SIMPSON et al, 2004).

O estudo comparou a priorização de tecnologias e as previsões sobre seu impacto no NHS feitas pelo NHSC com a opinião de especialistas, que avaliaram a relevância das mesmas tecnologias 3 a 5 anos após as previsões. A conclusão do estudo foi a de que o método adotado pelo NHSC era aceitável em termos de acurácia, uma vez que priorizou 5 das 7 tecnologias apontadas como relevantes pelos especialistas e não selecionou 80 das 110 que não foram consideradas relevantes pelos mesmos. No entanto, os autores ressaltam que, embora a opinião de especialistas seja uma aproximação razoável da realidade, quando o intuito é avaliar a acurácia de um SRH, o ideal seria realizar o monitoramento prospectivo da tecnologia, a partir do momento em que o impacto era previsto, utilizando dados de custo, dos benefícios em saúde e dos serviços de saúde, para verificar se o impacto da tecnologia no sistema de saúde foi realmente significativo (SIMPSON et al, 2004).

O Governo Brasileiro sofre pressões constantes para aceleração do processo de registro e de incorporação de novas tecnologias. Assim, é importante que as avaliações de tecnologias em saúde sejam realizadas em um horizonte de tempo adequado, de maneira que possam subsidiar o processo de tomada de decisão, para evitar a incorporação de tecnologias ineficazes e pouco custo-efetivas. Dessa forma,

considerando esses aspectos relacionados à ATS no Brasil e baseando-se na tendência observada mundialmente com relação à identificação e avaliação de tecnologias novas e emergentes antes da difusão do seu uso, considera-se de grande utilidade a elaboração de uma proposta para operacionalizar a atividade de rastreamento do horizonte tecnológico no Brasil. Para auxiliar esse processo de elaboração, foi decidido selecionar um problema de saúde considerado relevante, no caso, a osteoporose, para o qual parece não haver solução razoável, como será apresentado nos itens seguintes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Elaborar subsídios, baseados em evidências científicas e na análise das propostas e experiências de agências em funcionamento, para a criação de um sistema de monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil, utilizando o caso das tecnologias desenvolvidas/em desenvolvimento para o manejo da osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar e analisar documentos e estudos relativos às etapas, às metodologias e às configurações dos sistemas nacionais/regionais adotadas no processo de monitoramento do horizonte tecnológico por agências e organizações internacionais que realizam essa atividade;
- Rever conhecimentos das ciências básicas relevantes para os objetivos do estudo, relacionados ao processo de envelhecimento (fisiopatologia), aos fatores genéticos associados à osteoporose, e à farmacologia dos medicamentos indicados para o tratamento da doença (principalmente mecanismos de ação), procurando esclarecer de que maneira tais fatores e processos fisiológicos influenciam a história natural da doença (HND) e como os medicamentos podem alterá-la (História “Clínica”).
- Identificar as limitações das tecnologias (medicamentosas e diagnósticas, inclusive densitômetros) atualmente disponíveis para a prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica (acurácia prognóstica, eficácia e efeitos adversos) bem como as barreiras operacionais que podem influenciar sua efetividade, com o objetivo de identificar os principais nós críticos relacionados ao problema, e focalizar o processo de monitoramento do horizonte tecnológico correspondente.
- Elaborar uma proposta de rastreamento do horizonte, respaldado pelas informações levantadas previamente, para tecnologias medicamentosas novas e/ou emergentes que ofereçam benefícios e que sejam mais eficientes em

comparação às atualmente existentes para a prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica.

- Sugerir prioridades de estudos (p. ex., genéticos, incidência, protocolo de designação, quando for o caso) a serem encomendados, visando diminuir as incertezas presentes na avaliação resultante do processo de monitoramento do horizonte tecnológico, com o objetivo final de melhor definir a oportunidade (p. ex. efetividade estimada) e antecipar a demanda potencial regional e as barreiras operacionais à incorporação de tecnologias novas/emergentes que possam representar um alto impacto no sistema público de saúde, sob diferentes aspectos.
- Elaborar subsídios para o desenvolvimento de um sistema de rastreamento do horizonte tecnológico a serviço do SUS.

3. METODOLOGIA

3.1. Etapas do processo de rastreamento do horizonte

Para racionalizar e implementar o processo de rastreamento do horizonte tecnológico é necessário adotar uma abordagem sistematizada, para que se possa identificar as tecnologias novas e emergentes, selecionar aquelas consideradas importantes, mensurar as conseqüências e, por fim, disseminar as informações para os tomadores de decisão (BANTA e GELJINS, 1994 apud DOUW et al, 2003).

Dessa maneira, de acordo com a EuroScan, um SRH que visa rastrear e avaliar precocemente tecnologias novas e emergentes deve adotar um processo de trabalho que consiste de cinco etapas (WILD e LANGER, 2008):

- Identificar as tecnologias novas e emergentes e coletar informações básicas sobre cada tecnologia e suas aplicações;
- Filtrar e priorizar as tecnologias com maior probabilidade de apresentar impacto relevante no futuro, selecionando as candidatas a serem avaliadas precocemente e descartando aquelas não consideradas relevantes;
- Avaliar as tecnologias selecionadas, realizando uma estimativa do impacto nos âmbitos da saúde, dos serviços de saúde e em termos financeiros;
- Disseminar as informações resultantes para os tomadores de decisão;
- Monitorar as tecnologias avaliadas e atualizar os relatórios quando novas informações estejam disponíveis.

A seguir, apresenta-se uma descrição mais detalhada das cinco etapas citadas na Introdução, com a adição de outras etapas relevantes, que também devem ser consideradas, de acordo com documento da EuroScan recentemente publicado (WILD & LANGER, 2008; SIMPSON et al, 2009).

- a. Identificação do público – apesar de parecer óbvio, a identificação do público ao qual se destinam os relatórios produzidos por um SRH é fundamental para que seja definida a metodologia a ser adotada. Os diferentes tipos de público

incluem, entre outros: formuladores de políticas, profissionais da área da saúde, serviços de saúde, agências que realizam ATS, pesquisadores, pacientes e organizações de pacientes. Assim, um SRH poderia identificar tecnologias novas e emergentes que poderiam, por exemplo, ser avaliadas em ATSS completas ou em outros tipos de estudos elaborados por outras agências/departamentos/grupos de pesquisa. Tal atividade auxiliaria agências que realizam ATS a otimizar seu trabalho, focalizando-o em tecnologias com impacto potencial. Nessa etapa de identificação do público, o SRH deve paralelamente definir o tipo de tecnologia que deverá rastrear – medicamentos, produtos para saúde, intervenções cirúrgicas, procedimentos médicos, assistência hospitalar, programas de saúde comunitários ou intervenções no âmbito do setor público.

- b. Determinação do horizonte de tempo – definição do momento, no ciclo de vida da tecnologia, no qual ocorrerá o rastreamento. Essa definição deve considerar o momento no qual o público ao qual se destina a informação necessitará dela. Dessa maneira, o rastreamento poderia ocorrer no início do ciclo (desenvolvimento de inovações), na fase anterior à comercialização (estudos pré-clínicos, estudos de fase I, II e III), na fase de comercialização, na introdução nos sistemas de saúde e na difusão da tecnologia. Nessa etapa, cabe também a avaliação da estimativa de tempo até a introdução da tecnologia nos sistemas de saúde, que depende basicamente do tipo de tecnologia e de suas características.
- c. Identificação das tecnologias novas e emergentes – consiste no processo de busca de informações em diferentes fontes, com o objetivo de localizar tecnologias relevantes em desenvolvimento. O desafio é selecionar informações de qualidade dentre uma imensa quantidade disponível. Para otimizar a busca, é preciso que os responsáveis pelo rastreamento analisem conhecimentos das ciências básicas, da epidemiologia e da clínica, os disponibilizados pelas indústrias e aqueles dos especialistas. Os especialistas constituem uma importante fonte de informações nessa etapa. A identificação pode ser pró-ativa

ou reativa. Na primeira, informações sobre tecnologias novas e emergentes são pesquisadas sistematicamente em uma série de fontes; na segunda, *stakeholders* relacionados à área de saúde, profissionais de saúde e consumidores podem informar ao SRH sobre tais tecnologias. Com relação à identificação reativa, a agência canadense, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), publicou recentemente que a agência tem complementado a busca pró-ativa com o chamado “rastreamento do ambiente” (MORRISON, 2009). Para realizar esse tipo de identificação, a agência estreitou relações com os *stakeholders* relacionados à área da saúde, o que lhes deu uma visão geral das ameaças potenciais e das questões em discussão que pudessem gerar algum tipo de impacto no sistema de saúde canadense. Além disso, as fontes a serem utilizadas no processo de rastreamento devem ser definidas, a partir dos parâmetros definidos nas etapas anteriores e dos recursos disponíveis (tempo e recursos financeiros). Por fim, a utilidade das fontes rastreadas deve ser reavaliada periodicamente; caso o SRH não possua recursos suficientes para rastrear as bases de dados pró-ativamente, poderá realizar buscas em bases de dados especializadas, tal como a da EuroScan; e a frequência da busca deve ser definida.

- d. Filtro – nessa etapa, realizada por alguns SRHs, com base em critérios pré-estabelecidos, são selecionadas as tecnologias relevantes dentre aquelas localizadas na etapa de identificação. Trata-se de uma etapa anterior ao processo de priorização, sendo uma triagem inicial das tecnologias identificadas (DOUW et al, 2004; DOUW e VONDELING, 2006). Aqui, devem ser levados em consideração os interesses dos *stakeholders* e o horizonte de tempo. É necessário obter informações a respeito da tecnologia para alimentar o processo de filtragem. A EuroScan sugere a elaboração de um formulário para que estejam previamente explicitadas as informações necessárias e os critérios a serem adotados nesse processo. Algumas perguntas devem ser respondidas nessa etapa:

- A tecnologia é relevante para os *stakeholders* e para o sistema de saúde?

- A tecnologia é nova/inovadora? A tecnologia é uma modificação de uma tecnologia existente ou é a mesma tecnologia com uma nova indicação?

É importante ressaltar que, na área de produtos para saúde, uma das grandes dificuldades é determinar se a tecnologia é realmente inovadora ou apenas um desenvolvimento incremental de um produto já existente.

- A tecnologia está inserida no escopo do SRH?
- Qual o impacto da condição de saúde ao qual a tecnologia está associada?
- Existem tratamentos para a condição?
- Quais os impactos clínicos, econômicos e orçamentários esperados com a introdução da tecnologia?

e. Priorização - processo de priorizar as tecnologias mais relevantes, aquelas para as quais serão alocados recursos para o processo de investigação.

Nas etapas de filtro e priorização, alguns SRHs utilizam especialistas, enquanto outros buscam um consenso dentro do próprio SRH ou da agência de ATS no qual o sistema está inserido. Como esse processo está sujeito à subjetividade daqueles que o realizam, tem-se buscado maior objetividade com a utilização de critérios de seleção previamente explicitados (DOUW e VONDELING, 2006). De acordo com a EuroScan, os critérios de priorização podem incluir:

- aspectos relacionados aos pacientes: prevalência/incidência da condição na população, impacto da doença e opções terapêuticas disponíveis;
- potencial de impacto com relação 1) aos pacientes (por exemplo, morbidade, mortalidade, qualidade de vida); 2) aos custos (por exemplo, aumento ou diminuição dos custos, custos diretos e indiretos para os pacientes e sociedade); 3) à organização dos serviços (por exemplo, necessidade de re-organização dos serviços, de mudanças estruturais ou de treinamento de equipes); 4) a aspectos externos relacionados à política, a grupos de pacientes e a especialistas; e 5) à possibilidade de difusão inapropriada (lenta ou rápida demais, ou uso inapropriado da tecnologia).

- presença de incertezas significativas no que se refere aos benefícios em saúde ou a diferenciais de custo-efetividade;
 - tecnologia seja uma terapia inovadora para o tratamento de uma patologia para a qual não exista tratamento padrão satisfatório;
 - tecnologia seja nova e potencialmente mais efetiva do que a terapia padrão, medida por desfechos relevantes;
 - tecnologia seja nova e com significativamente menos efeitos colaterais conhecidos ou menos eventos adversos em longo prazo do que a terapia padrão;
 - presença de outros impactos significativos, tal como a necessidade de treinamento das equipes de saúde.
 - presença de outros aspectos legais, éticos, políticos, ambientais ou sociais relevantes associados ao uso da tecnologia.
- f. Avaliação das tecnologias ou estimativa de seu impacto potencial – a avaliação ou a estimativa de impacto de uma tecnologia dependerá dos interesses e necessidades dos *stakeholders*. O objetivo dessa etapa é o de disponibilizar informações sobre o impacto da tecnologia no âmbito dos serviços de saúde e em termos financeiros. As principais dificuldades nessa etapa são a falta de evidência, por se tratar de tecnologias em fase de desenvolvimento, e a avaliação de outras questões não relacionadas aos benefícios em saúde, tais como as legais, as éticas e as organizacionais. Alguns parâmetros quantitativos que podem ser utilizados incluem: número de pacientes beneficiados, desempenho da tecnologia em comparação ao padrão ouro e custos potenciais no longo prazo.
- As avaliações podem ser divididas em três tipos:
- rápidas - devem ser entregues em 24 a 36 horas, contêm uma página e visam responder a um questionamento específico do *stakeholder*;
 - breve – leva de uma a duas semanas para execução e o relatório possui de 4 a 6 páginas. Pode incluir informações sobre como funciona a tecnologia, o impacto clínico da doença, os comparadores atualmente disponíveis, dados

de segurança e eficácia, aspectos legais, éticos, sociais e os relacionados aos custos;

- aprofundada – sua execução leva aproximadamente 12 semanas e o relatório possui mais de 40 páginas. Não é uma revisão sistemática, mas apresenta uma busca estruturada e um maior detalhamento das seções incluídas na avaliação breve.

A EuroScan sugere, nesse caso, a adoção de um padrão de avaliação que deveria ser aplicado na análise de todas as tecnologias. As seguintes informações deveriam estar presentes:

- referentes à tecnologia – nome, descrição, modo de administração, posologia, fabricante, estágio do desenvolvimento, tipo de tecnologia (produto para saúde, medicamento etc), finalidade do uso (diagnóstico, terapêutico etc);

- referentes aos pacientes – indicações, número de pacientes, situações nas quais a tecnologia seria utilizada, tecnologias alternativas ou complementares, comparadores disponíveis;

- estimativa de impacto – na área da saúde, estimativa sobre a difusão, consequências econômicas, na infra-estrutura, impactos éticos, legais, sociais, políticos e culturais;

- evidência e política – evidências clínicas sobre a eficácia e segurança, análises econômicas, pesquisas em andamento, ATS em andamento ou em planejamento.

A estratégia de busca a ser adotada dependerá do tipo de avaliação que se está elaborando, e deverá levar em conta:

- definição da fonte da informação (por exemplo, jornal, indústria, especialista);

- a base de dados da EuroScan, para avaliar se outros SRHs identificaram a mesma tecnologia;

- busca por material adicional (histórico da tecnologia, dados sobre segurança e eficácia);

- busca por publicações recentes, utilizando bases como o Medline e Embase;

- no caso de medicamentos, as buscas poderiam incluir bases de dados de indústrias, os sítios eletrônicos das agências reguladoras (por exemplo, FDA e EMEA) e conferências científicas relevantes;

- consulta às bases que disponibilizam informações sobre ensaios clínicos em andamento, tais como a da OMS, *WHO International Clinical Trials Registry* (<http://www.who.int/ictrp/en/>) e a dos EUA (<http://clinicaltrials.gov/>).

- g. Revisão por pares (*peer review*) – esse processo de revisão pode acontecer em qualquer uma das etapas anteriormente citadas, mas, nessa fase, seu objetivo é o de avaliar a qualidade e acurácia dos relatórios produzidos pelo SRH. Possíveis revisores incluem especialistas clínicos e especialistas para avaliar a(s) metodologia(s) adotada(s).
- h. Disseminação das informações – para que as ações de um SRH tenham impacto, é preciso que as informações produzidas cheguem ao público-alvo e aos tomadores de decisão que influenciam a regulação ou introdução de tecnologias relevantes. Considerando a falta de evidências nesse estágio inicial de desenvolvimento das tecnologias, não há como se fazer recomendações para a incorporação das mesmas. Assim, os objetivos dos relatórios produzidos devem ser o de chamar atenção para o desenvolvimento de determinadas tecnologias e influenciar decisões quanto às pesquisas a serem financiadas no futuro. Ademais, para que o processo de disseminação seja bem sucedido, é importante que o SRH estabeleça ligações com o sistema de saúde, bem como com o sistema de informações dentro da estrutura de formulação de políticas (HAILEY et al, 2001). Além disso, a informação deve ser disseminada no tempo apropriado, não ocorrendo cedo ou tarde demais. A EuroScan sugere que seja estruturado um método para disseminação das informações. Para tanto, sugere a elaboração de uma lista de contatos com e-mails (preferencialmente automatizada), a criação de um sítio eletrônico para publicação do material e a produção de material impresso sobre tecnologias relevantes. Deve-se pensar ainda em maneiras de avaliar o impacto da estratégia de disseminação adotada.

- i. Monitoramento e atualização das informações das tecnologias avaliadas – conforme mencionado anteriormente, as informações disponíveis no início do ciclo de vidas das tecnologias são limitadas, o que leva à necessidade de repetir o processo de avaliação várias vezes, atualizando as informações disponíveis no momento em que a re-avaliação é realizada. Idealmente, uma nova avaliação deveria ser realizada quando novas informações estivessem disponíveis ou quando a tecnologia sofresse mudanças significativas. A questão principal é determinar quais parâmetros determinariam a necessidade de uma nova avaliação (WILD e LANGER, 2008). A EuroScan sugere que novas avaliações podem ser realizadas quando os *stakeholders* tem expectativa quanto aos resultados de novos estudos de tecnologias cujo uso ainda não está aprovado, quando os resultados de novos estudos tornam-se disponíveis e quando novas informações sobre a eficácia e segurança da tecnologia mudam significativamente a avaliação anterior.

3.2. Experiências internacionais: sistemas e rede

No ano de 1999, vários SRHs criaram a EuroScan, uma rede internacional cujo objetivo é a troca de informações e avaliações de novas tecnologias em saúde (DOUW e VONDELING, 2006). Atualmente, essa rede conta com 21 centros distribuídos em 18 países, conforme descrito no quadro abaixo:

Quadro 1 - Relação dos membros da EuroScan

Nome do SRH	Instituição ou organização no qual está inserido	País	Endereço eletrônico
Não há denominação específica	<i>German Institute for Medical Documentation and Information</i>	Alemanha	http://www.dimdi.de/static/en/index.html
<i>Observatory for Emerging Health Technologies / Observatorio de Tecnologías Emergentes</i>	<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía - AETSA</i>	Andaluzia	http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/default.asp?V
<i>Australia and New</i>	<i>Health Policy Advisory</i>	Austrália	http://www.horizonscan

<i>Zealand Horizon Scanning Network - ANZHSN</i>	<i>Committee on Technology - HealthPACT</i>		ning.gov.au
<i>Adelaide Health Technology Assessment - AHTA</i>	<i>University of Adelaide</i>	Austrália	http://www.adelaide.edu.au/ahta/
<i>Horizon Scanning in Oncology</i>	<i>Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment</i>	Áustria	http://hta.lbg.ac.at/en/index.php
<i>Horizon Scanning Programme</i>	<i>Agência de ATS – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH</i>	Canadá	http://www.cadth.ca
Não há denominação específica	<i>Health Council of the Netherlands (conselho consultivo científico independente)</i>	Holanda	http://www.gr.nl
<i>Early Warning</i>	<i>Agência de ATS - Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment - DACEHTA</i>	Dinamarca	http://www.dacehta.dk
<i>Sistema de Información de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes - SISTESIS</i>	<i>Agência de ATS - Agencia de Evaluacion de Tecnologías Sanitarias - AETS</i>	Espanha	http://sintesis.isciii.es/
<i>Managed Uptake of Medical Methods programme – Finohta (MUMM)</i>	<i>National Research and Development Centre</i>	Finlândia	www.thl.fi/HALO
Não há denominação específica	<i>Haute Autorité de Santé - HAS</i>	França	http://www.has-sante.fr
<i>Committee for Evaluation & Diffusion of Innovative Technologies - CEDIT</i>	<i>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (instituição que recebe as informações)</i>	França	http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html
<i>National Horizon Scanning Centre - NHSC</i>	<i>University of Birmingham</i>	Inglaterra	http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon
Não há denominação específica	<i>Health Information & Quality Authority</i>	Irlanda	www.hiqa.ie
<i>Division of Medical Technology Policy - DMTP</i>	<i>Ministry of Health</i>	Israel	http://www.health.gov.il
<i>Centre for the Observation of Emerging Health Technologies - COTE</i>	<i>Agenzia Nazionale per I Servizi Sanitari Regionali - Age.na.s</i>	Itália	www.agenas.it
<i>Italian Horizon Scanning Project</i>	<i>Pharmaceutical Department of the Local Health Unit in Verona</i>	Itália	http://horizon.cineca.it/

MedNytt	Agência de ATS – <i>The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services - NOKC</i>	Noruega	http://www.kunnskapssenteret.no/
Sortek	Agência de ATS - <i>Basque Office for HTA - Osteba</i>	País Basco	http://www.euro.who.int/HEN/Resources/OSTEBA/20050412_1
Não há denominação específica	Agência de ATS – <i>The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care - SBU</i>	Suécia	http://www.sbu.se/alert/en
Não há denominação específica	<i>Swiss Federal Office of Public Health, Health and Accident Insurance - SFOPH</i>	Suíça	http://www.bag.admin.ch/index.html?lang=en

Fonte: adaptado de WILD e LANGER (2008); SIMPSON et al (2008) e sítio eletrônico da EuroScan: <http://www.euroscan.bham.ac.uk/>

Pode-se observar que as organizações atualmente participantes da EuroScan são ligadas ao governo de seus respectivos países, a serviços de saúde (hospitais) ou a universidades. Além delas, há outras organizações que realizam a atividade de rastreamento do horizonte, algumas sem fins lucrativos, como o ECRI (EUA), e outras, com fins lucrativos (WILD e LANGER, 2008).

WILD e LANGER (2008) observam que, apesar de haver semelhanças na atuação de diferentes SRHs, há diferenças no que diz respeito ao tamanho do sistema, aos recursos disponíveis, ao nível de atuação, ao público alvo das avaliações e à organização do sistema, o que pode gerar algumas diferenças na metodologia adotada. Nesse sentido, os pesquisadores destacaram os seguintes pontos:

- Cada SRH atende a um público-alvo distinto, o que leva à priorização e seleção de diferentes tecnologias.
- Há diferenças nas fontes de informação utilizadas para a identificação das tecnologias. A grande maioria utiliza uma combinação de diferentes fontes, tais como revistas científicas, sítios eletrônicos, outros SRHs e a EuroScan, com o uso ativo ou passivo de especialistas e profissionais da área da saúde.
- Há diferenças quanto ao método de identificação. O sistema dinamarquês desenvolveu uma estratégia de busca na internet específica para novas tecnologias na área da oncologia. O NHSC, sistema britânico de SRH, combina

o rastreamento de diferentes fontes com um programa baseado em especialidades médicas, de maneira a garantir uma pesquisa aprofundada em cada uma delas. O SRH espanhol SINTESIS desenvolveu um programa completo na internet e em sua intranet, para gerenciar o rastreamento do horizonte.

- O peso que é dado às sugestões de especialistas e o uso de critérios implícitos e explícitos na identificação e seleção das tecnologias variam entre os diferentes SRHs. Alguns utilizam a opinião individual de especialistas ou de grupos de especialistas, outros selecionam as tecnologias por meio de questionários que avaliam o grau de inovação da nova tecnologia, o horizonte de tempo para sua introdução e a probabilidade de impacto, e grande parte adota um processo implícito, no qual os critérios que levam à seleção de uma tecnologia em detrimento de outra não estão explícitos para o público externo.

As observações apresentadas pelos autores referentes ao último tópico reiteram o que já havia sido relatado por DOUW e VONDELING (2006), que em pesquisa realizada junto aos membros da EuroScan destacaram que, em todos os sistemas, os processos de decisão quanto às tecnologias a serem priorizadas não é transparente, não permitindo avaliar quais critérios realmente influenciam a seleção final das tecnologias ou em que extensão cada um contribuiu para determinada decisão. Ressaltam ainda que, sem a operacionalização e aplicação consistente e sistemática dos critérios para priorização, haveria a redução do valor do rastreamento do horizonte no processo de decisão.

Os resultados de um *workshop* da EuroScan foram publicados em forma de artigo, e nele foram apresentadas as experiências de três SRHs escolhidos por terem sistemas que eram reconhecidamente ligados às decisões no âmbito político (SIMPSON et al, 2008). Dessa maneira, foram apresentadas as experiências da Inglaterra, do País Basco e do Canadá.

O sistema inglês, o NHSC, identifica tecnologias emergentes para o processo final de priorização por formuladores de políticas nacionais, para o desenvolvimento de diretrizes para o serviço de saúde, e para a definição de pesquisas e avaliações a serem realizadas no futuro. Entre os clientes envolvidos na formulação de políticas, estão o

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), o programa de pesquisa em ATS, o *National Screening Committee* (Comitê de Rastreamento Nacional) e o *Centre for Evidence-Based Purchasing* (Centro de Aquisição Baseado em Evidência – serviço que avalia equipamentos médicos). Ter o NICE como cliente é importante para o NHSC, pois permite que as informações produzidas sejam utilizadas em tempo hábil.

SorteK é o nome do SRH criado em 2000 para a Osteba, a agência de ATS do País Basco. Esse sistema faz uso de um grupo de 20 especialistas de diferentes áreas e tomadores de decisão para a identificação das tecnologias potencialmente relevantes e para a validação dos resultados dos relatórios de avaliação das tecnologias. Quando são identificadas tecnologias para as quais o nível de evidência é fraco, é realizada uma espécie de designação. Assim, a introdução/difusão inicial dessas tecnologias é controlada, ficando seu uso restrito a um pequeno número de hospitais, nos quais as mesmas são monitoradas e sujeitas a pesquisas.

No Canadá, considerando a complexa estrutura do sistema de saúde, no qual coexistem os sistemas de saúde federal, provinciano e territorial, e a assistência privada, há muitos desafios na introdução de novas tecnologias, especialmente no que diz respeito ao acesso e cobertura. Nesse sentido, a CADTH, agência canadense, tem um papel, desde a sua criação formal nos anos 90, na avaliação e identificação precoces de novas tecnologias.

Ainda no âmbito das experiências internacionais, é importante citar o projeto piloto realizado na província de Alberta, no Canadá, no qual foi elaborada uma publicação específica sobre tecnologias novas e emergentes (HAILEY et al, 2001). O objetivo do projeto foi o de elaborar relatórios breves, de uma página, com a finalidade de alertar os tomadores de decisão a respeito de tecnologias emergentes que poderiam afetar o sistema de saúde local. Uma discussão detalhada não seria realizada, a não ser que fosse requerido um acompanhamento posterior do desenvolvimento da tecnologia. Nesse projeto, antes da elaboração da publicação, foi realizada pesquisa junto aos tomadores de decisão sobre o tipo de informação que seria útil para eles, a existência de algum tipo particular de tecnologia que seria de seu interesse, de que maneira os relatórios deveriam ser encaminhados (por via eletrônica ou correio, ou ambos) e a frequência com que gostariam de receber as informações.

Após oito meses do início do projeto, foram encaminhados questionários para o Ministério da Saúde e para as autoridades regionais em saúde para que avaliassem a relevância, a periodicidade e o formato do relatório. Dentre as conclusões do projeto, os investigadores destacaram a importância da inclusão de uma bibliotecária na equipe, com a qual foi possível diminuir o tempo dispendido na realização de buscas mais aprofundadas. Observaram ainda que, apesar da boa aceitabilidade do relatório, ele foi pouco utilizado no planejamento de ações futuras, o que poderia ser explicado pelo desencontro da informação rápida dada por esse tipo de publicação em comparação ao processo lento e pouco focado das agências responsáveis pela formulação de políticas. Questionam ainda se isso não poderia indicar uma limitação do programa, tendo em vista que algumas autoridades poderiam não ter a estrutura necessária para utilizar informações dessa natureza.

3.3. Revisão dos conhecimentos disponíveis sobre osteoporose e alternativas tecnológicas

Foi realizada inicialmente uma revisão da literatura sobre os processos fisiopatológicos do metabolismo ósseo e as alterações fisiológicas associadas ao processo de envelhecimento (menopausa) em livros de publicação recente. Essa pesquisa foi complementada por outra realizada na base de dados Medline, via Pubmed, procurando-se identificar os mecanismos de ação relacionados à eficácia contra a osteoporose postulados para as tecnologias novas e emergentes (e possíveis efeitos colaterais associados).

Para a pesquisa da farmacologia e dos mecanismos de ação dos medicamentos indicados para o tratamento da osteoporose, foram utilizadas como fontes a décima edição do livro “Goodman & Gilman: as Bases Farmacológicas da Terapêutica” e a base de dados DRUGDEX®, acessada via Micromedex®.

Na pesquisa sobre a eficácia dos medicamentos anti-osteoporóticos já disponíveis no mercado, realizou-se busca por revisões sistemáticas e meta-análises na base de dados Medline, via Pubmed.

Já foi previamente observado na literatura, e necessita de atualização, a evidência relativa à baixa acurácia prognóstica dos equipamentos que medem a densidade mineral óssea – DMO, e à baixa efetividade estimada (baixa acurácia associada à baixa

adesão/aderência), além da ocorrência de eventos adversos e altos custos, dos medicamentos anti-osteoporóticos (KRAUSS, 2003b). Para tal, foram consideradas as conclusões das avaliações tecnológicas disponíveis, levantadas em outro projeto da linha de pesquisa no qual este estudo se insere, sobre tecnologias de promoção/prevenção primária da osteoporose.

Para identificar as barreiras operacionais mais importantes que poderiam interferir na efetividade das tecnologias anti-osteoporóticas, a conjuntura referente a acesso na qual a osteoporose está inserida seria avaliada criticamente. Para tanto, levar-se-ia em consideração os custos associados à osteoporose levantados em outro projeto da linha de pesquisa no qual este estudo se insere.

Foi realizada revisão das publicações sobre as diferentes metodologias adotadas, experiências e resultados obtidos no processo de monitoramento do horizonte tecnológico por agências e organizações internacionais que realizam essa atividade especificamente, ou que fazem avaliações de tecnologias em saúde em geral. Para tanto, foram realizadas buscas nas agências integrantes da EuroScan (*The International Information Network on New and Changing Health Technologies*), como também foram pesquisados estudos que analisavam a metodologia adotada no processo de rastreamento do horizonte por instituições que já realizam essa atividade. Para isso, foram realizadas buscas na base de dados Medline, via Pubmed, utilizando os termos livres *horizon AND scanning* e *early AND warning AND system* e os seguintes termos MeSH (*Medical Subject Headings*): *Forecasting, Biomedical Technology e Technology Assessment, Biomedical*. As buscas foram limitadas pelos idiomas português, inglês e espanhol. Depois de realizada pesquisa por cada um dos termos, os diferentes termos de busca foram combinados, e os resultados foram analisados. De acordo com avaliação do resumo dos artigos, aqueles considerados mais relevantes para a presente pesquisa foram selecionados. Além disso, foi realizada também busca manual por artigos de autores identificados como “autores-chave” na área de rastreamento do horizonte tecnológico em saúde, tais como: David Banta, Karla Douw e Sue Simpson.

A partir da avaliação das metodologias encontradas, foram identificados os principais pontos críticos associados ao processo de rastreamento e foram preliminarmente articulados elementos iniciais para subsidiar a elaboração de diretrizes

para um sistema de monitoramento do horizonte tecnológico a ser criado no Brasil, com uma primeira definição do que será feito, com qual propósito, de que maneira, e por quais atores.

Para a identificação das tecnologias novas e/ou emergentes indicadas à prevenção secundária da FFO (anti-osteoporóticos) foram acessadas as fontes de consulta utilizadas por agências e organizações internacionais. Inicialmente realizou-se busca na base de dados Medline, via Pubmed, por novas tecnologias para o tratamento da osteoporose. Para tanto, foi realizada busca utilizando os termos Mesh: *Osteoporosis*, *Forecasting*, *Biomedical Technology* e *Technology Assessment*, *Biomedical* e o termo livre *horizon AND scanning*. Foram realizadas buscas combinadas do termo Mesh *Osteoporosis* com os demais termos. No entanto, os resultados dessas estratégias de busca não indicaram nenhum medicamento novo ou emergente para o tratamento da osteoporose.

Assim, na busca por novas tecnologias foram utilizadas outras fontes de consulta de naturezas distintas, tais como sítios da internet que disponibilizavam informações sobre novos medicamentos, indústria farmacêutica e de produtos para saúde, trabalhos apresentados em Congressos, bases de dados de literatura cinza, entidades regulatórias (ex.: ANVISA, EMEA, FDA) e sítios eletrônicos de agências que realizam rastreamento do horizonte. Assim, foram identificados e analisados trabalhos publicados (relatórios, sumários executivos, etc.) cujo foco era o monitoramento de tecnologias relacionadas à osteoporose, particularmente de medicamentos anti-osteoporóticos. Dessas estratégias, a busca que se mostrou mais eficaz foi a realizada nos sítios eletrônicos de agências que realizam rastreamento do horizonte. A busca nas outras bases de dados gerou um número muito grande de informações e, como não houve a possibilidade de realizar uma busca mais sensível nessas bases, não foi possível realizar uma análise aprofundada das informações.

Assim, com base na busca realizada no sítio eletrônico do NHSC foram identificadas duas potenciais novas tecnologias, um novo medicamento para o tratamento da osteoporose, o denosumab (NHSC, 2008), sem registro no Brasil, e uma nova indicação para um medicamento já disponível no mercado, o ácido zoledrônico (NHSC, 2006).

Na análise de eficácia dos medicamentos anti-osteoporóticos já disponíveis no mercado, verificou-se que as revisões mais recentes disponíveis na literatura para o tratamento da osteoporose já haviam avaliado a eficácia do ácido zoledrônico no tratamento da osteoporose. Dessa maneira, ao invés de realizar a avaliação de estudos primários, os dados referentes ao ácido zoledrônico foram retirados da mesma revisão considerada na análise de eficácia e segurança dos demais medicamentos anti-osteoporóticos já disponíveis no mercado.

Dessa maneira, foi realizada busca das evidências disponíveis sobre o denosumab na base de dados Medline, via Pubmed. A estratégia de busca foi limitada somente a estudos realizados com humanos, nos idiomas inglês, espanhol e português. Na estratégia de busca, foram utilizados os seguintes termos Mesh: *denosumab*, *osteoporosis* e *fractures, bone*. Posteriormente, foi realizada busca combinando os termos, sendo a mais eficaz a que combinou os termos *denosumab* e *osteoporosis*, que resultou em 38 estudos. No entanto, como foi identificado que esse fármaco está sendo estudado para o tratamento de outras condições, utilizou-se o termo *NOT "Breast Neoplasms"* (termo Mesh), para que fossem excluídos da pesquisa os estudos que avaliavam o medicamento para o tratamento dessa condição. O resultado final da busca consistiu em 27 estudos que foram avaliadas pelo resumo para a identificação daqueles considerados relevantes para o trabalho. Dentre os 27 estudos resultantes, foram identificados quatro estudos de fase 2 e 3; dessa maneira, considerando que se trata da evidência mais recente disponibilizada sobre o medicamento, foi realizada a avaliação apenas desses estudos.

Para avaliação dos estudos sobre a eficácia do medicamento supracitado foram elaborados protocolo e grade, levando em consideração, entre outros, os fatores de risco da fratura osteoporótica, os desfechos relevantes associados a essa condição, e os parâmetros relevantes a serem considerados em ensaios clínicos randomizados, tais como os critérios de inclusão e exclusão adotados, a descrição do processo de randomização, as co-intervenções relevantes e a forma com que lidaram com as perdas. Os modelos de protocolo e grade utilizados estão disponíveis no Apêndice do presente trabalho.

Com base nas incertezas presentes na avaliação preliminar das tecnologias identificadas no processo de rastreamento do horizonte tecnológico e nas limitações

das tecnologias atualmente disponíveis para a prevenção secundária da FFO, e nas barreiras operacionais existentes, foram sugeridas prioridades de estudos a serem encomendados pelo Ministério da Saúde.

Considerando todas as informações levantadas no decorrer do projeto, as experiências de agências internacionais, o contexto do SUS, e a situação atual do processo de ATS no Brasil, foram propostas diretrizes para a elaboração de um sistema de monitoramento do horizonte tecnológico para o País. Para tanto, foram identificados os principais atores envolvidos no processo de ATS no País, os recursos existentes para a realização de ATS (financeiros e humanos), as principais barreiras operacionais existentes no processo de ATS, as políticas do Ministério da Saúde existentes na área e vários outros aspectos relacionados ao processo de ATS no Brasil. Foi avaliada a relação entre os atores envolvidos no processo de ATS, e de que maneira eles estariam presentes e se relacionariam no processo de monitoramento do horizonte tecnológico. Foram propostos os responsáveis pelo processo do monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil.

3.3.1. O processo de envelhecimento

3.3.1.1. Aspectos fisiológicos da menopausa

Nas mulheres, a fisiologia do ciclo reprodutivo regular segue uma sequência de eventos, a saber: secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina hipotalâmica (GnRH) no sistema porta-hipofisário; secreção de gonadotrofina hipofisária; estimulação pela gonadotrofina para que os folículos ovarianos produzam estrogênio; ovulação, formação do corpo lúteo e produção de progesterona; processo de retroalimentação negativa para os centros reguladores hipotalâmicos e hipofisários, que resulta na menstruação e na diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona (LIPSITZ, 2000).

Em mulheres com idade entre 45 e 55 anos, o ovário responde menos à ação das gonadotrofinas, observando-se, ainda, a queda dos níveis plasmáticos de 17 β -estradiol, o estrogênio circulante predominante durante o ciclo de vida reprodutivo, da inibina e de outros hormônios ovarianos, além da perda do mecanismo de retroalimentação negativa do eixo hipotalâmico-hipofisário. Assim, há um aumento dos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e, em menor grau, de hormônio luteinizante

(LH). Após a menopausa, diminuem os níveis de 17 β -estradiol, e elevam-se os de estrona, que passa a ser o estrogênio predominante (LIPSITZ, 2000).

No período da peri-menopausa, que compreende os anos de transição que precedem a menopausa, se observa uma grande flutuação dos níveis hormonais. A menopausa é diagnosticada de maneira retrospectiva, sendo confirmada quando a mulher não menstrua há mais de um ano e quando apresenta níveis de FSH superiores a 30 (MARCUS, 2000). Assim, de um ponto de vista epidemiológico, a menopausa é a cessação permanente da menstruação. Do ponto de vista biológico, ela é determinada quando os ovários são cirurgicamente removidos ou quando a atividade ovariana folicular é cessada (BARBIERI, 2000). A pós-menopausa é o período iniciado após a menopausa.

O fim da atividade ovariana folicular leva a uma queda de 95% da produção de estradiol. As maiores mudanças associadas com a falta de estrogênio são a perda óssea (trabecular e cortical) acelerada, aumento dos níveis de colesterol LDL e queda do HDL, amenorréia, sintomas vasomotores (ondas de calor), distúrbios do sono e atrofia epitelial (BARBIERI, 2000).

Aproximadamente 25 a 75% das mulheres reportam a ocorrência de ondas de calor na peri-menopausa, um fenômeno fisiológico da menopausa, caracterizado pelo aumento da temperatura da pele e do batimento cardíaco. Esse fenômeno não apresenta nenhum risco para a mulher, mas pode perturbar o sono e diminuir a qualidade de vida (MARCUS, 2000; STURDEE, 2004).

Apesar de serem observadas as mudanças fisiológicas supramencionadas no período da peri-menopausa e da menopausa, as respostas individuais à menopausa variam entre as mulheres, sendo relatado que esta variação poderia ser atribuída, entre outros, aos valores culturais (MARCUS, 2000; STURDEE, 2004).

3.3.1.2. Aspectos da fisiologia óssea associados ao envelhecimento

A manutenção da integridade óssea é um processo dinâmico, caracterizado pelo remodelamento ósseo constante. Períodos de reabsorção óssea, mediados pelos osteoclastos, são alternados com os de formação óssea, mediados pelos osteoblastos. Em condições normais, esse processo não resulta em perda óssea significativa. No entanto, com o processo de envelhecimento e, particularmente após a menopausa nas

mulheres, há um aumento significativo da reabsorção sobre a formação óssea, o que pode resultar na condição osteoporose (LIPSITZ, 2000).

Nas mulheres, a aceleração da perda óssea após a menopausa está relacionada com a deficiência de estrogênio. No entanto, nos homens também é observada perda óssea, mas em uma velocidade menor que a das mulheres. Essa perda pode ser decorrente de deficiência de testosterona em homens idosos ou da má absorção de cálcio, que é outro fator determinante de perda óssea em ambos os sexos (LIPSITZ, 2000).

O estrogênio regula a produção de citocinas e de fatores de crescimento que controlam o remodelamento ósseo. Além disso, uma série de outras mudanças relacionadas à idade influencia o metabolismo ósseo em mulheres e homens, incluindo a diminuição da produção cutânea de vitamina D₃, o prejuízo do processo de hidroxilação da 25-hidroxitamina D pelos rins, a diminuição da absorção intestinal de cálcio e o aumento dos níveis de paratormônio circulante (LIPSITZ, 2000).

Uma queda da concentração do calcitriol (1,25-dihidroxitamina D₃), que é resultante da redução dos precursores na pele e do prejuízo da hidroxilação 25-hidroxitamina D pelos rins, é parcialmente responsável pela diminuição da absorção intestinal de cálcio. A queda na produção de ácido gástrico, que é necessário para solubilizar e ionizar o cálcio proveniente da dieta, e a deficiência adquirida de lactase, que leva à diminuição da ingestão de produtos derivados de leite, podem contribuir para o equilíbrio negativo de cálcio. Por fim, a redução da concentração de cálcio sérico e das concentrações de 1,25-dihidroxitamina D₃ resultam em elevações fisiológicas moderadas do paratormônio, o que aumenta a reabsorção óssea pelos osteoclastos (LIPSITZ, 2000).

3.3.2. Osteoporose

3.3.2.1. O tecido ósseo

O osso é composto por uma matriz celular e uma extra-celular, sendo a última dividida em duas partes, orgânica e inorgânica. A matriz orgânica é constituída principalmente por colágeno tipo I (aproximadamente 95%), por outros tipos de colágenos, proteínas e proteoglicanas. A matriz inorgânica contém predominantemente cálcio e fósforo, que aparecem na forma de cristais de hidroxiapatita, que ficam depositados na matriz com colágeno. Essa organização confere rigidez e força aos

ossos e, ao mesmo tempo, algum grau de elasticidade. As principais células ósseas são os osteoclastos, que reabsorvem tecido ósseo e os osteoblastos (incluindo osteócitos e células de superfície ou de revestimento), que depositam tecido ósseo (RAUNER et al, 2007).

As principais funções dos osteoblastos são a de sintetizar a matriz orgânica rica em colágeno e de prover condições ótimas para a mineralização da matriz. Além disso, os osteoblastos auxiliam a hematopoiese, notadamente a osteoclastogênese. As células de superfície ou de revestimento, que são considerados osteoblastos inativos, cobrem a superfície óssea e são responsáveis pelo início do remodelamento ósseo, que começa com a degradação da matriz. Os osteoblastos se tornam osteócitos após serem envolvidos pela matriz óssea e regulam a massa óssea e sua estrutura. Novas evidências apontam que os osteócitos que sofrem apoptose aumentam a secreção de citocinas que regulam a osteoclastogênese, o que leva a um aumento da reabsorção óssea (RAUNER et al, 2007).

Os osteoclastos derivam da linha hematopoiética dos monócitos/macrófagos e são as únicas células capazes de degradar osso mineralizado, dentina e cartilagem calcificada (RAUNER et al, 2007).

3.3.2.2. O metabolismo ósseo

A manutenção de uma estrutura óssea suficientemente resistente depende de uma interação complexa de múltiplos sistemas, hormônios, fatores de crescimento locais, citocinas e caminhos bioquímicos que levam à deposição de cálcio nos ossos. Os órgãos envolvidos nessa função incluem a pele, rins, fígado, intestino delgado, glândulas paratireóide e tireóide, e os ossos. Esses órgãos produzem vários sinais hormonais, que por fim, regulam a deposição e mobilização do cálcio no osso. Os hormônios envolvidos são o estrogênio, a testosterona, a vitamina D, o paratormônio e a calcitonina (LIPSITZ, 2000).

O processo de remodelamento ósseo consiste na formação e na reabsorção óssea, e envolve quatro etapas principais: ativação, reabsorção, reversão e formação. O ciclo de remodelamento é iniciado pela ativação da superfície quiescente óssea, que é coberta por células de superfície. Células precursoras de osteoclastos são recrutadas para a superfície ativada e se fundem para formar osteoclastos maduros. Os osteoclastos se

ligam à superfície e dissolvem a matriz inorgânica, por meio da criação de um ambiente ácido, e degradam a matriz com enzimas específicas. Como a reabsorção óssea começa a diminuir, os osteoclastos desaparecem e células mononucleares preparam a superfície para a formação óssea. O ciclo de remodelamento ósseo é finalizado com a síntese e deposição de matriz óssea pelos osteoblastos, e por células de superfície que constroem uma cobertura sobre a superfície, mantendo o material dormente até o próximo ciclo. Além dos osteoclastos e osteoblastos, outros eventos estão envolvidos no processo de remodelamento, tais como a ação de variadas citocinas, a renovação de minerais ósseos (particularmente cálcio e fósforo) e a ação de diferentes hormônios (RAUNER et al, 2007).

A concentração de cálcio no plasma é o mais importante fator que regula a atividade de secreção da glândula paratireóide. Essa regulação ocorre por meio de sensores de cálcio presentes nas superfícies das células paratireóides. Assim, o nível de paratormônio (PTH) aumenta em resposta a baixos níveis sanguíneos de cálcio, agindo nos rins, ossos e intestino para manter a concentração sanguínea de cálcio; caso contrário, a secreção de PTH diminui. No osso, o PTH promove um aumento da produção de IL-6 e RANKL pelos osteoblastos, o que facilita a diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos, o que por sua vez leva à reabsorção óssea e conseqüentemente, à liberação de cálcio no organismo. O PTH ainda bloqueia a reabsorção do fosfato, levando a um aumento de sua excreção (MARCUS, 2003; RAUNER et al, 2007).

A vitamina D, juntamente com o PTH, atua como um importante regulador da concentração de cálcio no plasma. O metabólito ativo primário dessa vitamina é o calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3), resultante de duas hidroxilações sucessivas da vitamina D. Além de ser um regulador positivo da homeostase do cálcio, a vitamina D também afeta o metabolismo do fosfato. Assim, a vitamina D facilita sua absorção no intestino, interage com o PTH para maximizar sua mobilização do osso e diminui sua excreção pelos rins. Sabe-se ainda que, além da necessidade de concentrações plasmáticas normais de cálcio e fosfato para a formação óssea regular, a vitamina D parece exercer efeitos (diretos e indiretos) nas células envolvidas no processo de remodelamento. Os osteoclastos não possuem receptores de calcitriol, contudo, ele é capaz de influenciar a osteoclastogênese por meio da promoção do recrutamento e da

diferenciação de células precursoras de osteoclastos. Os osteoblastos, por sua vez, possuem receptores de calcitriol, que faz com que os osteoblastos produzam diversas proteínas, incluindo a osteocalcina (MARCUS, 2003).

O receptor para ativação do fator nuclear $\kappa\beta$ (RANK) é uma proteína presente nos osteoclastos cuja expressão é necessária pra que ocorra a reabsorção óssea osteoclástica (MARCUS, 2003). Seu ligante é denominado fator de diferenciação dos osteoclastos ou ligante de RANK (RANKL) e se trata de uma proteína membro da superfamília TNF, que é expressa principalmente por pré-osteoblastos / células do estroma e por células T ativadas. A cascata de sinalização do RANK se inicia quando o RANKL se liga ao seu domínio extracelular, decorrendo disso um sinal para o TRAF6 (TNF *receptor-associated factor 6*). A ativação do TRAF6 desencadeia caminhos que levam à ativação de vários fatores de transcrição, que por sua vez contribuem para a diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos (RAUNER et al, 2007).

Dessa maneira, observa-se que os osteoblastos / células do estroma são os principais reguladores da osteoclastogênese (RAUNER et al, 2007). Além de expressar o RANKL, os osteoblastos sintetizam e liberam a osteoprotegerina (OPG). A OPG é um inibidor da ação do RANKL, capaz de prevenir sua interação com o RANK. Assim, nos momentos nos quais se favorece o aumento da reabsorção óssea, como nos de diminuição de estrogênio, ocorre supressão da OPG, o RANKL liga-se ao RANK, e a osteoclastogênese aumenta. Caso contrário, a concentração de OPG aumenta, podendo, assim, competir com o RANKL pela ligação ao RANK (MARCUS, 2003; RAUNER et al, 2007).

Tanto os osteoclastos como os osteoblastos possuem receptores estrogênicos, androgênicos e progestogênicos. Os estrogênios regulam os osteoblastos e aumentam a síntese de alguns compostos, tais como o colágeno tipo I, a osteocalcina e a osteopontina. Entretanto, seu efeito principal é sobre os osteoclastos, nos quais os estrogênios atuam reduzindo suas quantidades (estímulo ao aumento da taxa de apoptose) e sua atividade (LOOSE-MITCHELL e STANCEL, 2003). Assim, a deficiência de estrógeno leva a uma perda óssea geral, resultante do aumento da produção de RANKL, da diminuição da produção de OPG em células osteoblásticas, e do aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias e pró-reabsortivas nos linfócitos, tais como IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Os estrógenos

ainda elevam a produção de fator 1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), da proteína morfogênica óssea 6 (BMP-6) e do fator β transformador do crescimento (TGF- β), que também exercem ação anti-reabsorptivas, promovendo a proliferação e diferenciação dos osteoblastos (LIPSITZ, 2000; LOOSE-MITCHELL e STANCEL, 2003; RAUNER et al, 2007).

É importante ressaltar que, se houvesse reposição da mesma quantidade de osso que foi removida, o processo de remodelamento não levaria a uma alteração da massa óssea total. No entanto, o que se observa são pequenas diferenças a menos na quantidade de osso repostado em cada ciclo; assim, o acúmulo desses pequenos déficits do processo de remodelamento durante toda a vida é o responsável pelo fenômeno da perda óssea associada à idade, um processo que se inicia pouco depois que o indivíduo atinge o pico de massa óssea (MARCUS, 2003).

3.3.2.3. Definição e consequências da osteoporose

Um Comitê de especialistas reunido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu como parâmetro para osteoporose uma medida de DMO igual ou abaixo de 2,5 desvios-padrão da densidade média local para o adulto jovem (*T score*) e, para osteopenia, a medida de DMO entre 1 e 2,5 desvio-padrão abaixo da média para o adulto jovem (WHO, 1994 *apud* KRAUSS, 2003b). É importante ressaltar que essa definição foi baseada em dados obtidos de populações de raça caucasiana, e, portanto, deveria ser validada em populações de outras raças (KRAUSS, 2000).

Além do *T score*, há outra medida que pode ser utilizada, o *Z score*, que considera a DMO esperada para indivíduos do mesmo sexo e idade (NOF, 2008).

Sob organização da OMS, um grupo de especialistas foi reunido para revisar as bases científicas utilizadas para a identificação de indivíduos com alto ou baixo risco de sofrer fratura, com ou sem o uso da medida da DMO, com o intuito de otimizar a detecção de pacientes com alto risco de sofrer fratura. Os resultados dos trabalhos desenvolvidos nesse grupo foram publicados em 2004, e nesse documento foi destacado que o uso do parâmetro de medida de DMO estabelecido pela OMS não é suficiente, em todos os casos, na identificação de pacientes com alto risco de sofrer fratura. Citam ainda que o uso do *T score* sozinho seria inapropriado, uma vez que a idade do indivíduo é, por exemplo, um fator de risco tão forte quanto a medida da

DMO. Nesse sentido, ressaltam ainda que o limite do risco de fratura a partir do qual se decide intervir deve ser estabelecido com base em uma avaliação global, que deveria ser focada nos riscos passíveis de serem modificados (OMS, 2004). A osteoporose é uma condição caracterizada pela redução da massa óssea e pela degeneração de sua microarquitetura, que pode predispor um indivíduo a um maior risco de sofrer fratura (MARCUS, 2003; RAUNER et al., 2007). A osteoporose é resultado de um desequilíbrio do processo de remodelamento ósseo, que leva a um excesso de atividade dos osteoclastos em detrimento da atividade dos osteoblastos. Os primeiros são os responsáveis pela reabsorção óssea, enquanto os últimos, pela formação óssea (RAUNER et al., 2007).

Atualmente, a osteoporose é considerada “um dos problemas de saúde mais comuns e mais sérios da população idosa, especialmente a do sexo feminino” (KRAUSS, 2003b:988). Vários são os fatores que aumentam o risco da mulher apresentar osteoporose na menopausa, podendo ser citados: raça caucasiana ou asiática, baixa estatura e baixo peso, baixo índice de massa corporal, menopausa precoce, sedentarismo, histórico familiar e ingestão deficiente de cálcio e vitamina D (KRAUSS, 2000).

Geralmente, é classificada em primária e secundária. A primária é a forma mais comum e é assim definida quando não estão presentes quaisquer doenças ou desordens que resultem em osteoporose. A osteoporose primária pode ser classificada em juvenil, na pós-menopausa e senil. A osteoporose secundária pode ser resultante de uma série de doenças, como por exemplo, a artrite reumatóide; ou algumas condições, tal como o abuso de álcool; ou ainda pode ser causada pelo uso de determinados medicamentos (glicocorticóides e ciclosporina A) (MACLEAN et al., 2007; RAUNER et al., 2007).

Em 1998, RIGGS e colaboradores propuseram um modelo para osteoporose primária em mulheres na pós-menopausa e para homens em processo de envelhecimento. Como no modelo proposto por RIGGS e MELTON (1983), nas mulheres, foi observada uma fase precoce e rápida de perda óssea, seguida por uma fase posterior, na qual se observa uma perda mais lenta; enquanto nos homens, observou-se apenas uma fase tardia de perda óssea lenta e contínua. A fase precoce de perda óssea rápida observada nas mulheres resulta claramente da deficiência de estrogênio na pós-menopausa. Na fase tardia, a deficiência de vitamina D e as

consequências decorrentes da deficiência de estrogênio levam a um aumento dos níveis de hormônio paratireóide (PTH) sérico; e o hiperparatireoidismo secundário estimula a reabsorção óssea (RAUNER et al., 2007).

Uma das principais consequências da osteoporose é a ocorrência de fraturas, que pode estar associada a outros fatores, tais como a geometria óssea e a propensão à queda, mas que raramente ocorrem em idosos “na ausência de redução da massa óssea” (KRAUSS, 2003b:989). Dentre as fraturas decorrentes da osteoporose, a mais grave é a de fêmur, uma vez que resulta em até 20% de mortalidade no primeiro semestre após o evento. A morbidade associada a esse tipo de fratura também deve ser considerada, pois inclui complicações respiratórias e urinárias, além de depressão. Deve-se considerar, ainda, a perda de autonomia dos pacientes, pois metade daqueles que deambulavam antes do evento ficam incapazes de fazê-lo após sua ocorrência, e um quarto requer cuidado domiciliar de longo prazo (KRAUSS, 2000; KRAUSS, 2003b). Assim, os altos custos associados às fraturas de fêmur, justificam, em parte, os elevados custos sociais da osteoporose (KRAUSS, 2000).

Existem diferentes métodos para a medida da densidade mineral óssea (DMO), sendo mais utilizados atualmente os baseados em Raios X. Dentre esses, a absorciometria de energia dupla de Raios X (DXA) é a mais utilizada no mundo. É importante ressaltar que, como instrumento diagnóstico, a densitometria óssea fornece a medida da DMO, e, como instrumento prognóstico, deveria ser capaz de prever quais indivíduos sofrerão fraturas no futuro e quais não irão. No entanto, não está estabelecido um valor de DMO abaixo do qual as fraturas ocorreriam, ou a partir do qual os indivíduos passassem a ter um maior risco de apresentar fraturas. Com isso, o que se observa atualmente é uma baixa acurácia prognóstica dos métodos de densitometria óssea, sendo muito alto o número de falso-positivos e falso-negativos observados. Assim, há a possibilidade de que mulheres com DMO baixa jamais sofram fratura, como também há a possibilidade de que mulheres com DMO normal sofram fraturas (KRAUSS, 2000).

3.3.2.4. Diagnóstico da osteoporose e avaliação do risco de fratura

A tecnologia padrão atualmente disponível e mais bem validada para medida da DMO é a absorciometria de energia dupla de raios X (DXA) (KRAUSS, 2003b; OMS, 2004; NOF, 2008). A DMO é estabelecida em termos de quantidade do mineral, em gramas, por centímetro quadrado rastreado (g/cm^2), e é definida com base nos parâmetros de DMO definidos pela OMS (*T score* e *Z score*). A diferença entre os valores observados nos pacientes e os padrões estabelecidos é expressa em desvios-padrões acima ou abaixo da média (NOF, 2008).

A DXA possui uma alta acurácia diagnóstica, e apresenta baixas doses de radiação em comparação aos outros métodos. No entanto, em contraste a sua alta especificidade, observa-se a baixa sensibilidade da DXA. Assim, ela pode ser capaz de prever o risco de fratura, no entanto, possui baixa acurácia prognóstica, sendo ineficiente na identificação dos indivíduos que terão ou não fratura (KRAUSS, 2003b). Dessa maneira, a evidência disponível até o momento não respalda o uso de densitometria como uma ferramenta de rastreamento para a identificação de indivíduos com baixa DMO, em uma população de baixo risco, tendo em vista seus elevados custos e sua inabilidade de prever quem de fato irá sofrer fratura. No entanto, quando seu uso é restrito para aqueles indivíduos com fatores de risco conhecidos para baixa DMO e fratura, seu valor prognóstico aumenta (MACLEAN et al., 2007).

Além disso, é importante ressaltar que os densitômetros utilizam programas que consideram padrões provenientes de uma população caucasiana jovem, o que pode reduzir a validade prognóstica do teste quando aplicado em populações não caucasianas. Em outras palavras, os *softwares* utilizados para a detecção de osteoporose, foram desenvolvidos a partir de curvas de densidade óssea de populações jovens estrangeiras, com variáveis prognósticas de fratura, como origem caucasiana _geometria, arquitetura e outras características genéticas próprias_, menopausa tardia e baixa exposição ao sol, que apresentam provavelmente, estruturas diversas daquelas prevalentes em geral em nosso país. Essa diversidade de estruturas das outras variáveis prognósticas pode modificar, de forma significativa, as medidas de DMO a serem utilizadas para classificar mulheres quanto ao prognóstico de fratura osteoporótica (presença de osteoporose e osteopenia).

Além da DXA, existem outras técnicas disponíveis para a medida da massa óssea, tais como a tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) e a avaliação óssea com ultra-som. Em comparação à DXA, a TCQ é uma técnica menos acurada, mais demorada, mais dispendiosa e menos segura (KRAUSS, 2003b). A avaliação óssea com ultra-som parece ser um método promissor, apresentando ainda um menor custo em comparação às outras duas. Entretanto, ainda há carência de estudos que possam validar definitivamente seu uso (KRAUSS, 2003b; OMS, 2004).

Dessa maneira, o que se observa é que a combinação dos fatores de risco com a DMO aumenta o gradiente de risco observado o que poderia aumentar a sensibilidade sem a perda da especificidade (OMS, 2004).

Com o intuito de aprimorar a medida do risco de fratura, a OMS disponibilizou uma ferramenta denominada *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), que se propõe a quantificar o risco (probabilidade) do indivíduo sofrer uma fratura em um período de 10 anos. Essa ferramenta associa os fatores de risco clínicos com a DMO do colo do fêmur. Os modelos foram desenvolvidos a partir de estudos populacionais realizados na Europa, América do Norte, Ásia e Austrália, e avaliam 12 fatores: idade, sexo, peso, altura, histórico de fraturas, histórico familiar de fraturas de fêmur, hábito de fumar, uso de glicocorticóide, histórico de artrite reumatóide, histórico de desordem secundária associada à osteoporose, consumo de álcool, e densidade mineral óssea do colo do fêmur. O resultado é a probabilidade de sofrer fratura de fêmur ou fraturas osteoporóticas em outros sítios de interesse (coluna, antebraço, ombro), em um período de 10 anos (OMS).

3.3.2.5. Prevalência da osteoporose

Pesquisa realizada sobre o tema aponta que não há estudos de base populacional sobre a prevalência da osteoporose no Brasil. O que se observa na literatura são estudos realizados em usuários de serviços de saúde, os quais tendem a superestimar a prevalência de doenças (FRAZÃO e NAVEIRA, 2006). Além disso, são estudos que utilizaram *softwares* estrangeiros para a detecção de osteoporose, desenvolvidos a partir de curvas de densidade óssea de populações jovens estrangeiras, com pontos de corte de DMO questionáveis para classificar mulheres quanto ao prognóstico de fratura osteoporótica (Krauss Silva, 2003).

O NHANES (*National Health and Nutritional Examination Survey*), programa de estudos conduzido pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, tem como objetivo avaliar diferentes aspectos do estado de saúde e nutricional da população desse país. O terceiro NHANES (1988-1994) tinha como um dos objetivos a avaliação da prevalência de osteoporose, para tanto, obteve dados de 3.311 mulheres com idade igual ou superior a 50 anos sobre a DMO do fêmur, medida com DXA (LOOKER et al, 1997 *apud* BANDEIRA e CARVALHO, 2007). A estimativa da prevalência de baixa DMO em idosos da população norte-americana foi calculada com base na definição de osteoporose e osteopenia preconizada pela OMS. De acordo com os resultados desse estudo, no período estudado, 56% das mulheres com mais de 50 anos de idade apresentavam níveis reduzidos de DMO, sendo que, dessas, 16% tinham osteoporose. Foi observada também uma relação entre a diminuição da DMO e o aumento da idade, de maneira que entre mulheres com 50-59 anos de idade a prevalência de osteoporose era de 4%, aumentando para 44% entre mulheres com 80 anos de idade ou mais. Além disso, foi verificada variação das taxas de prevalência associada à raça e etnia. Assim, a prevalência de osteoporose foi mais comum entre mulheres brancas não hispânicas (17%), intermediária entre mulheres americanas mexicanas (12%) e menos comum em mulheres negras não hispânicas (8%) (NHANES, 2009).

Reiterando os dados da pesquisa NHANES III, os resultados de uma revisão da literatura sobre o tema (FRAZÃO e NAVEIRA, 2006) demonstram que as taxas de prevalência de osteoporose apresentavam grande variação quando os estudos incluídos na revisão consideravam populações muito distintas, tais como mulheres na pré-menopausa (0,4%) e mulheres com mais de 70 anos de idade (40%). No entanto, considerando apenas estimativas realizadas em uma população de mulheres com pelo menos 50 de idade, cuja DMO fosse obtida no sítio femoral, as taxas passavam a variar de 7,9 a 16,0%.

Em um estudo realizado no ano de 2003 em serviços de referência de Pernambuco, foram avaliadas 627 mulheres com idade superior a 50 anos, que foram voluntariamente aos serviços de saúde para avaliação de rotina (BANDEIRA e CARVALHO, 2007). Foram medidas a DMO da coluna lombar e do fêmur com o uso de DXA. A população avaliada apresentava idade média de $63,9 \pm 8,3$ anos e tempo de

menopausa médio de $16,2 \pm 8,6$ anos. A prevalência de osteoporose observada nessa população foi de 8,8% (181/627) com base na DMO medida na coluna lombar e de 18,8%, (118/627), quando considerada a medida no colo do fêmur. Também foi observado, nesse estudo, uma elevação significativa da prevalência da osteoporose com a idade. A prevalência de osteoporose em mulheres com idade entre 50 e 59 anos (n=215) foi de 15,8%, na coluna lombar, e de 5,1%, no colo do fêmur; em mulheres com idade entre 60 e 69 anos (n=247), de 33,2% e 17,4%, respectivamente; e nas 141 pacientes com idade entre 70 e 79 anos de idade, de 38,2% e 34%, respectivamente. O grupo de mulheres com mais de 80 anos de idade foi representado por apenas 22 pacientes. Nesse grupo, a prevalência de osteoporose foi de 54,5% na coluna lombar e 72,7% no colo do fêmur. Foi avaliada ainda a relação entre a prevalência da osteoporose e a história progressiva de fraturas, sendo observada uma diferença estatisticamente significativa na comparação entre as pacientes que apresentaram fraturas clínicas quando jovens, com as que não sofreram fraturas, tanto para coluna lombar, quanto para o colo do fêmur.

De maneira geral, o que se observa nas publicações disponíveis é que a taxa de prevalência varia significativamente dependendo das características demográficas da população estudada, tais como etnia, sexo, idade e sítio no qual foi medida a DMO. Esses fatores enfatizam a necessidade que cada país ou região possua seus próprios dados sobre a prevalência dessa condição.

3.3.2.6. Incidência da fratura de fêmur

Os dados sobre a incidência da fratura de fêmur variam significativamente dependendo da população estudada, havendo, inclusive, grande variação dessa incidência em indivíduos da mesma população. O que se observa, em ambos os sexos, é que a incidência da fratura de fêmur aumenta exponencialmente com a idade e que as taxas de ocorrência dessa fratura parecem ser mais elevadas em uma população urbana, em comparação a uma rural. Nesse sentido, a urbanização parece contribuir para um risco aumentado de fratura, pois está associada a menor prática de exercícios físicos, e ao uso de asfalto ou concreto nas caminhadas, ao invés dos gramados (CUMMINGS e MELTON, 2002).

Um estudo apresentou uma estimativa que, considerando um aumento anual de

1% na incidência das fraturas de fêmur, ajustado pela idade, no ano de 2050 esse tipo de fratura totalizaria 8,2 milhões no mundo inteiro. Caso essas taxas se estabilizassem na Europa e na América do Norte, mas aumentassem 3% no restante do mundo, esse número passaria para 21 milhões (CUMMINGS e MELTON, 2002).

3.3.2.7. Fraturas osteoporóticas

Dentre as fraturas associadas à osteoporose, as mais relevantes são as da coluna, as do fêmur proximal e as do terço distal do antebraço. Essas fraturas fazem com que 7% das mulheres tornem-se dependentes na execução de tarefas diárias, e que 8% tenham necessidade de atendimento domiciliar de enfermagem. As fraturas de fêmur são as que mais contribuem nesse cenário. Em longo prazo, o dano mais significativo é a capacidade de deambulação. Aproximadamente 20% das mulheres não eram capazes de deambular antes da fratura, mas daquelas que eram capazes de andar, metade não consegue realizar essa atividade de maneira independente depois de ocorrida a fratura (CUMMINGS e MELTON, 2002).

No primeiro ano após a fratura, das mulheres que viviam de maneira independente antes do evento, aproximadamente metade necessita de cuidados em longo prazo ou de auxílio para a execução das atividades diárias. Cerca de um terço dos indivíduos que sofrem uma fratura de fêmur tornar-se-ão dependentes, existindo, ainda, uma alta probabilidade de institucionalização (CUMMINGS e MELTON, 2002).

A mortalidade associada às fraturas depende do tipo de fratura. As fraturas de fêmur são as mais importantes, uma vez que 10 a 20% das mulheres que a sofrem morrem no primeiro ano após o evento, em comparação ao esperado para mulheres na mesma faixa etária (CUMMINGS e MELTON, 2002).

3.3.2.8. Fatores de risco para fratura

Uma baixa densidade mineral óssea é um dos maiores determinantes de fragilidade óssea, sendo, assim, um importante fator de risco para fratura de fêmur. Entretanto, estudos anteriores apontaram que a DMO do fêmur proximal de mulheres que haviam sofrido fratura de fêmur era apenas um pouco inferior àquela observada em mulheres que não haviam sofrido fratura (CUMMINGS, 1985 *apud* DARGENT-

MOLINA et al, 1996). Com isso, pode-se concluir que outros fatores, além da osteoporose, são importantes na patogênese da fratura de fêmur, e que nenhum fator isolado (como por exemplo, a baixa DMO ou a propensão a queda) pode explicar sua ocorrência (CUMMINGS e MELTON, 2002; DARGENT-MOLINA et al, 1996).

Vários são os fatores de risco associados à ocorrência de fratura de fêmur e, considerando que aproximadamente 90% das fraturas de fêmur observadas nos sexos feminino e masculino são resultantes de queda da própria altura, ou de uma altura menor (CUMMINGS e MELTON, 2002; DARGENT-MOLINA et al, 1996), deve ser dada especial atenção àqueles mais fortemente relacionados à queda de mulheres na pós-menopausa. No entanto, além dos fatores de risco relacionados à queda, existem outros fatores de risco para fraturas osteoporóticas, parcial ou totalmente independentes da DMO, que também merecem destaque. Assim, podem ser citados (CUMMINGS et al, 1995; DARGENT-MOLINA et al, 1996; KANIS, 2002; OMS, 2004):

- idade;
- sexo;
- menopausa prematura;
- amenorréia primária ou secundária;
- origem étnica asiática ou caucasiana;
- alto grau de remodelamento ósseo;
- terapia com glicocorticóides;
- fratura prévia;
- histórico familiar de fratura osteoporótica, especialmente fratura materna antes dos 80 anos de idade;
- fatores associados ao estilo de vida, tais como a prática de atividade física e o fumo;
- baixo índice de massa corporal (IMC);
- dano neuromuscular (mensurado por medidas que avaliam a capacidade física, tais como andar em linha reta de maneira que o calcanhar do pé da frente encoste-se no dedão do pé de trás, velocidade ao caminhar e capacidade de levantar da cadeira sem o uso das mãos, entre outras); e

- baixa acuidade visual, particularmente, baixa percepção de profundidade e de sensibilidade ao contraste.

É importante destacar que o risco de ocorrência de fratura de fêmur também depende da forma como a queda ocorre. Apenas 1% das fraturas ocorridas em mulheres idosas leva a uma fratura de fêmur, e a probabilidade de sua ocorrência é afetada pela direção da queda, pela forma como o indivíduo cai (sobre ou próximo à área do quadril), pela inabilidade de usar os braços para reduzir a energia da queda, pela quantidade reduzida de tecido adiposo existente ao redor do quadril e pela baixa DMO do fêmur proximal (CUMMINGS e MELTON, 2002).

A acuidade visual prejudicada pode levar à percepção alterada dos obstáculos presentes no ambiente e, conseqüentemente, pode aumentar o risco do idoso escorregar ou tropeçar acidentalmente (DARGENT-MOLINA et al, 1996). No entanto, com relação ao dano visual, alguns estudos apontam resultados divergentes referentes à acuidade visual como um fator de risco para fratura. No estudo de DARGENT-MOLINA e colaboradores (1996), de acordo com os autores, o resultado divergente daquele observado por CUMMINGS e colaboradores (1995) seria devido à diferença de idade entre as duas coortes estudadas. Apesar disso, ambos sugerem que, com o objetivo de reduzir a ocorrência de fraturas de fêmur, seria importante o tratamento dos problemas oculares associadas a uma baixa acuidade visual (muitas vezes não detectados) (DARGENT-MOLINA et al, 1996), como também a prevenção de condições oftalmológicas que podem alterar a percepção de profundidade e a sensibilidade ao contraste, tais como catarata, retinopatia diabética e glaucoma (CUMMINGS et al, 1995).

Como pode ser notado, uma minoria de fatores de risco para fraturas osteoporóticas são modificáveis. Dentre eles, tem sido destacada a DMO, que pode ser modificada com o uso de medicamentos, sendo, portanto, um dos principais desfechos adotado em ensaios clínicos que avaliam a eficácia de medicamentos anti-osteoporóticos.

KANIS (2002) relata que vários estudos prospectivos bem controlados que avaliaram o uso da DXA na medida da DMO, especialmente em populações de mulheres idosas, indicam que o risco de fratura aproximadamente dobra a cada redução de um desvio-padrão observada na medida da DMO (MARSHALL et al, 1996 *apud* KANIS, 2002). De maneira semelhante, CUMMINGS e colaboradores (1995)

observaram que a diminuição de um desvio-padrão da medida da DMO do calcâneo foi associada a um risco relativo de fratura de fêmur de 1,6 (IC 95% 1,3 a 1,9). KANIS (2002) compara a medida da DMO com a medida da pressão arterial sanguínea para avaliação do risco de AVC. Assim, seguindo o mesmo raciocínio observado para a medida da pressão arterial, o autor ressalta que não há um valor de DMO capaz de definir, com absoluta certeza, quais pacientes sofrerão um evento clínico e quais não irão. Dessa maneira, deve-se ter em mente que um valor de DMO normal não garante que o indivíduo não sofrerá fratura no futuro, apenas que o risco para ocorrência desse evento é menor, em comparação àqueles que possuem valores menores de DMO.

Além da DMO, alguns estudos que avaliam a eficácia de medicamentos anti-osteoporóticos analisam alterações nos marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo. Dessa maneira, são avaliados marcadores de formação, tais como a fosfatase alcalina total, a osteocalcina e os propeptídeos do pró-colágeno tipo I; e marcadores de reabsorção, dentre os quais se destacam a hidroxiprolina, o *pyridinium crosslinks* e os peptídeos associados. De acordo com resultados de uma revisão (KANIS, 2002), dados de estudos retrospectivos indicariam uma associação entre fratura osteoporótica e índices de remodelamento ósseo, independente da DMO, tanto em mulheres na menopausa (GARNERO et al, 2000 e HANSEN et al, 1991 *apud* KANIS, 2002), como em mulheres idosas (GARNERO et al, 1996 *apud* KANIS, 2002). Em mulheres idosas com marcadores de reabsorção aumentados em comparação à média observada em mulheres na menopausa, o risco de fratura dobra, após ajuste pela DMO. Com base nessas constatações, o autor sugere que uma abordagem que combinasse a medida da DMO com a dos marcadores de remodelamento ósseo poderia aumentar a capacidade preditiva de fraturas em mulheres na pós-menopausa (KANIS, 2002).

Estudo realizado no Brasil para avaliação da prevalência de osteoporose em serviços de saúde (BANDEIRA e CARVALHO, 2007), verificou que a prevalência de osteoporose foi significativamente maior nas pacientes com história de fraturas clínicas (traumáticas) ocorridas no período pré-menopausa (a maior parte na juventude), em comparação com as que não mencionaram fraturas no passado, o que reitera a importância de vários fatores ambientais e genéticos na aquisição da massa óssea durante a infância e adolescência. Um estudo realizado na Nova Zelândia em uma população jovem, com idade entre 3 e 15 anos, comparou a medida da DMO de

diferentes sítios de uma população que apresentava fraturas recentes do antebraço distal e de outra que nunca havia fraturado. No subgrupo com idade entre 11 e 15 anos, a DMO das que apresentaram fratura recente foi aproximadamente 10% mais baixa em comparação àquelas que nunca fraturaram. Os sítios nos quais as diferenças de DMO foram estatisticamente significativas foram: rádio ultradistal, coluna lombar e região trocantérica (GOULDING et al, 1998 *apud* BANDEIRA e CARVALHO, 2007).

3.3.2.9. Mecanismos de ação de medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose

Os mecanismos de ação descritos nesse item foram pesquisados na base de dados DRUGDEX® (via base de dados Micromedex®), que disponibiliza, dentre outras, informações referentes à farmacologia e farmacocinética dos fármacos, devidamente revisadas por especialistas.

Dessa maneira, de acordo com as informações consultadas nessa base, verificou-se que os mecanismos exatos da atividade anti-reabsortiva dos medicamentos da classe dos bifosfonatos não estão completamente esclarecidos, mas parecem envolver a inibição direta da atividade de osteoclastos maduros ou a inibição indireta de osteoblastos, nos quais se observa a redução da atividade estimuladora de osteoclastos. Com isso, observa-se um efeito dos bifosfonatos no processo mineralização óssea.

Com relação à potência dos diferentes medicamentos, há evidências (SAHNI et al, 1993 *apud* DRUGDEX) que indicariam que o ibandronato seria mais potente que o alendronato, o pamidronato e o clodronato. Evidências sugerem que o ácido zoledrônico possuiria a habilidade de suprimir o remodelamento ósseo por períodos mais prolongados que os outros bifosfonatos (BODY, 1997 *apud* DRUGDEX). Tal efeito em longo prazo parece ser explicado pela sua ação nas unidades básicas multicelulares do tecido ósseo. Além disso, o seu depósito nas superfícies dos osteoblastos e do osso em repouso poderia interferir no desenvolvimento futuro das unidades multicelulares básicas localizadas nessas superfícies ósseas (REID et al, 2002 *apud* DRUGDEX).

Com base nas informações apresentadas, observa-se que, aparentemente, o mecanismo de ação dos fármacos da classe dos bifosfonatos seria semelhante, podendo

existir alguma variação com relação à potência de alguns fármacos, como o ácido zoledrônico e o ibandronato.

De acordo com diversas evidências disponibilizadas sobre o raloxifeno (JORDAN, 1995; YANG et al, 1996; BAKER & JAFFE, 1995; POULIN et al, 1989 e DRAPER et al, 1995 *apud* DRUGDEX), seu mecanismo de ação consistiria na ação antagonista ou agonista seletiva ao estrógeno em determinados tecidos. A ação antagonista seria observada no útero, no tecido dos seios (inibição do epitélio dos seios e da proliferação do endométrio uterino) e a ação agonista, nos ossos e no metabolismo dos lipídios, sendo, assim, observadas a preservação da DMO e um efeito hipolipidemiante.

A teriparatida é um hormônio polipeptídico sintético, que corresponde ao fragmento aminoácido 1 a 34 do hormônio paratireóide humano (POTTS, 1976; ROSENBLATT et al, 1978 e HENDY et al, 1974 *apud* DRUGDEX). As propriedades imunológicas e biológicas desse fármaco seriam idênticas as do hormônio paratireóide endógeno e do hormônio paratireóide de origem bovina, dessa maneira, as ações da teriparatida mimetizariam as do hormônio paratireóide endógeno (HENDY et al, 1974; NEER et al, 1977 e UNAKAMI et al, 1982 *apud* DRUGDEX). O medicamento estimularia a formação e a reabsorção óssea, aumentando ou diminuindo a DMO, dependendo do modo de administração (NEER et al, 2001 *apud* DRUGDEX).

De acordo com o *European Public Assessment Report* (EPAR), relatório elaborado pela agência reguladora EMEA (2005), o ranelato de estrôncio seria composto por dois átomos estáveis de estrôncio e uma molécula de ácido ranélico, que se dissociariam no trato gastrointestinal. O estrôncio é um cátion química e fisicamente relacionado ao cálcio, enquanto o ácido ranélico é uma molécula polar sem atividade farmacológica. Sugere-se que o estrôncio teria um efeito dual no metabolismo ósseo, aumentando a formação e diminuindo a reabsorção óssea.

A vitamina D regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. O colecalciferol (vitamina D3) e o ergocalciferol (vitamina D2) constituem o que é conhecido biologicamente e comercialmente como vitamina D. De acordo com as evidências disponíveis (THEILER et al, 1998; PIERIDES, 1981; HARDMAN et al, 1996 e AMA, 1995 *apud* DRUGDEX), ambos os compostos são semelhantes com relação à potência e sofrem a mesma conversão metabólica, não havendo assim diferenças entre os dois do ponto de vista prático ou clínico. O processo metabólico necessário para que esses

compostos cheguem à forma biologicamente ativa é composto por duas etapas. O produto da segunda etapa metabólica é carregado aos tecidos alvos (intestino, ossos, e possivelmente os rins e a glândula paratireóide) por proteínas específicas de ligação existentes no plasma. Após a conversão para metabólitos ativos, a manutenção das concentrações normais de cálcio e fosfato seria atingida pela facilitação da absorção intestinal do cálcio e do fosfato, pela mobilização do cálcio ósseo e pela redução da excreção renal do cálcio e do fosfato (BISHOP & NORMAN, 1975; HENRY & NORMAN, 1974; AMA, 1995 e HARDMAN et al, 1996 *apud* DRUGDEX).

Segundo as evidências dispostas no DRUGDEX, o cálcio possui a função de regular diferentes processos: a liberação e o armazenamento de neurotransmissores e hormônios, a absorção da vitamina B12, a secreção gástrica, além de participar da captação e ligação de aminoácidos. Dessa maneira, o cálcio se faria necessário para a manutenção das funções dos sistemas nervoso, muscular, esquelético, bem como das membranas celulares e permeabilidade capilar.

Dentre os medicamentos da classe dos bifosfonatos indicados para o tratamento e prevenção da osteoporose, estão disponíveis no Brasil o alendronato, o risedronato, o ibandronato e o ácido zoledrônico. Na base de dados da ANVISA não foi localizado registro de medicamento válido para o etidronato. Com relação ao pamidronato, de acordo com a bula do medicamento de referência (nome comercial Pamidronato Dissódico, comercializado pela empresa Eurofarma), esse medicamento não possui indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento da osteoporose. O alendronato e o risedronato estão disponíveis na forma farmacêutica comprimido, o ibandronato está disponível nas formas de comprimido e solução injetável e o ácido zoledrônico, em solução injetável (ANVISA).

Dentre os medicamentos da classe dos moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERM), no Brasil, apenas o raloxifeno possui indicação para o tratamento e prevenção da osteoporose, sendo o tamoxifeno indicado apenas para o tratamento do câncer de mama. Com relação aos demais fármacos, estão disponíveis no mercado Brasileiro a teriparatida, a calcitonina, o ranelato de estrôncio, e hormônios (estrógenos e progestinas).

Seguem no quadro abaixo os últimos medicamentos lançados no mercado brasileiro, por ordem do ano de lançamento:

Quadro 2. Medicamentos lançados no mercado brasileiro a partir do ano de 2003

Medicamento	Nome comercial	Forma farmacêutica	Ano de lançamento
Teriparatida	Fortéo®	Solução injetável	2003
Ácido zoledrônico	Aclasta®	Solução injetável	2006
Ibandronato	Bonviva®	Comprimido	2006
Ranelato de estrôncio	Protos®	Suspensão oral	2006
Ibandronato	Bondronat®	Solução injetável	2009

Fonte: IMS Health

Com exceção da teriparatida e do ranelato de estrôncio, cujas posologias aprovadas pela ANVISA preconizam a administração diária dos medicamentos, nos casos dos bifosfonatos, verifica-se uma tendência das indústrias farmacêuticas no lançamento de produtos cujos regimes de tratamento exijam um número menor de doses ou a mudança de formas farmacêuticas orais para injetáveis, como é o caso do ibandronato. A intenção dessas mudanças é o aumento da adesão ao tratamento que, como será discutido no item subsequente desse trabalho, tende a diminuir, dependendo do regime de tratamento adotado.

Assim, considerando que há uma demanda cada vez maior pelo uso de medicamentos para o tratamento da osteoporose, mesmo por aqueles pacientes que não se beneficiariam com seu uso, imagina-se que as indústrias farmacêuticas procurem investir em pesquisas por medicamentos com novos mecanismos de ação para o tratamento da condição, bem como em modificações (de formulação, por exemplo) daqueles já existentes.

3.3.2.10. Eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose

A avaliação da eficácia dos medicamentos anti-osteoporóticos apresentada nesse item baseia-se na revisão elaborada pela *Southern California/RAND Evidence-based Practice Center* (EPC) para a agência norte-americana *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ (MACLEAN et al., 2007), que comparou a efetividade

de diferentes classes de medicamentos, com relação à prevenção de fraturas e ocorrência de eventos adversos (EA). Além dos aspectos referentes à eficácia e segurança dos medicamentos utilizados no tratamento e prevenção da osteoporose, esse estudo também avaliou a adesão e a aderência aos mesmos, bem como os fatores que as afetam e os seus efeitos no risco de fraturas. De acordo com os autores, a justificativa para a avaliação desses parâmetros estaria relacionada à redução da efetividade das terapias indicadas para o tratamento da osteoporose, observada quando não há adesão ou aderência às mesmas.

A busca pelos artigos foi realizada inicialmente no Medline, considerando o período de 1966 a dezembro de 2006, com o uso de termos Mesh. Foi feita busca na base de dados do *American College of Physicians (ACP) Journal Club* e na base de dados de registro de ensaios controlados da Cochrane. A busca não foi limitada por tipo de publicação. Foram realizadas ainda buscas adicionais nas seguintes bases: base de dados de revisões sistemáticas da Cochrane, e os sítios eletrônicos do *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* e do *NHA Health Technology Assessment Programme*. Quando necessário, buscas manuais também foram executadas.

A estratégia de busca da revisão consistiu na procura inicial por revisões sistemáticas e meta-análises relevantes que relatassem os efeitos dos diferentes fármacos antiosteoporóticos na ocorrência de fraturas. Caso esses estudos fossem encontrados, era realizada busca a partir da data do último estudo incluído na revisão/meta-análise. Para aqueles fármacos para os quais não foram encontradas revisões sistemáticas ou meta-análises, foi realizada busca por ensaios clínicos randomizados (ECR). A avaliação da qualidade das revisões sistemáticas e das meta-análises foi focada em aspectos referentes à validade externa e interna dos estudos. A qualidade dos ECR foi avaliada com base na escala de Jadad, escala numérica que atribui pontos para alguns aspectos referentes ao desenho e à qualidade do estudo (*US Preventive Services Task Force Quality Rating Criteria*). O resultado final pode variar de 0 (evidência fraca) a 5 (evidência robusta) e seu cálculo é realizado com base na avaliação de sete itens (os cinco primeiros são indicadores de boa qualidade, para os quais se soma um ponto, enquanto os dois últimos, de baixa qualidade, para os quais se subtrai um ponto):

- O estudo foi descrito como randomizado?

- O método usado para gerar a sequência de randomização foi descrito e era apropriado?
- O estudo foi descrito como duplo-cego?
- O método usado para o cegamento foi descrito e era apropriado?
- Foram descritas as perdas e desistências de pacientes do estudo?

Subtrair um ponto caso o método usado para gerar a sequência de randomização tenha sido descrito e não tenha sido considerado apropriado.

- Subtrair um ponto caso o método usado para o cegamento tenha sido descrito e não tenha sido considerado apropriado.

O desfecho de interesse para medir benefícios foi a ocorrência de fraturas vertebrais, não vertebrais, de fêmur, de pulso e de úmero. Não foram avaliados desfechos intermediários, tais como a medida da DMO ou de marcadores do remodelamento ósseo. Para avaliação dos EA, foram examinados eventos cardíacos, dermatológicos, endócrinos, gastrintestinais, genitourinários, hematológicos, imunológicos, metabólicos, musculoesqueléticos, neurológicos, psiquiátricos e respiratórios.

De um total de 1.821 artigos inicialmente selecionados para revisão, 101 foram considerados na avaliação detalhada de eficácia. Desses, 25 eram meta-análises que avaliaram um fármaco em comparação à placebo, e 76 eram ECR não inclusos nas meta-análises. Dos 76 ECR, 4 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão definidos, totalizando, assim, 72 ECR na análise de eficácia. Na análise de eventos adversos foram incluídos 416 ECR, 25 ensaios clínicos controlados, 1 ensaio aberto, 31 estudos observacionais (estudos de caso controle e coortes) e 7 estudos que reportaram casos de osteonecrose entre os usuários de bifosfonatos.

Os dados referentes à eficácia e eventos adversos estão apresentados por medicamento ou classe dos medicamentos, enquanto os relativos à adesão e aderência aos tratamentos estão apresentados em um subitem à parte. No Quadro 2 foram descritos os principais achados referentes às estimativas do risco de fraturas de fêmur provenientes das revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos na revisão de MACLEAN et al (2007). Ressalta-se que foram relatados apenas os resultados de estudos que apresentaram valores de Risco Relativo (RR), *Odds Ratio* (OR) ou *Hazard Ratio* (HR) que favoreciam os diferentes tratamentos, com

intervalos de confiança (IC) relativamente pequenos. Os dados são apresentados por estudo, com a devida identificação do grupo de pacientes e/ou dose dos medicamentos avaliados.

Quadro 3. Estimativa do risco de fratura de fêmur provenientes de estudos incluídos na revisão de MACLEAN et al., 2007.

Tipo de estudo	Medicamento	Característica da população/dose	Amostra	RR	IC (95%)
RS (Cranney et al, 2002a)	Alendronato	Todos os ensaios, dose de 5-40 mg/d	11.808	0,63	(0,43; 0,92)
RS (Papapoulos et al, 2004)	Alendronato	Pacientes com T score $\leq 2,0$ ou com fratura vertebral	9023	0,55	(0,36; 0,84)
RS (Papapoulos et al, 2004)	Alendronato	Pacientes com T score $\leq 2,5$ ou com fratura vertebral	6804	0,45	(0,28; 0,71)
RS (Stevenson et al, 2005)	Alendronato	Pacientes com osteoporose ou osteoporose severa	3021	0,46	(0,23; 0,91)
ECR (Sato et al, 2006)	Alendronato	Pacientes com risco intermediário ^a	131	0,30 ^b	(0,12; 0,78)
RS (Stevenson et al, 2005)	Risedronato	Pacientes com osteoporose estabelecida	4142	0,6	(0,42; 0,88)
RS (Stevenson et al, 2005)	Risedronato	Pacientes com osteoporose ou osteoporose severa	7884	0,66	(0,48; 0,89)
ECR (Sato et al, 2005a)	Risedronato	Pacientes com alto risco ^c	231	0,29	(0,13; 0,66)
ECR (Sato et al, 2005b)	Risedronato	Pacientes com alto risco ^c	134	0,25	(0,08; 0,78)
ECR (Sato et al, 2005c)	Risedronato	Pacientes com alto risco ^c	172	0,22	(0,05; 0,88)
Estudo do <i>Women's Health Initiative</i> , (Anderson et al, 2004)	Estrógeno	Mulheres na pós-menopausa	10739	0,61 ^d	(0,41; 0,91)
Estudo do <i>Women's Health Initiative</i> , (Rossouw et al, 2002)	Estrógeno mais progesterona	Mulheres na pós-menopausa	16608	0,67 ^d	(0,47; 0,96)
RS (BISCHOFF-FERRARI et al, 2005)	Vitamina D	Homens e mulheres, dose de 700-800UI/d	5572	0,74	(0,61; 0,88)

^aDefinição de risco intermediário: critério de inclusão do estudo requer um T score $\leq 1,5$, ou 10-50% da população possui uma ou mais fraturas no início do estudo, ou a população em estudo apresenta alguma doença crônica

normalmente tratada com glicocorticóides, ou, na ausência de dados sobre a DMO ou fraturas, a idade média da população era superior a 62 anos.

^bA medida utilizada foi OR.

^cDefinição de alto risco: população transplantada, ou critério de inclusão do estudo requer um T score $\leq 2,5$, ou critério de inclusão do estudo requer pelo menos uma fratura, ou $\geq 50\%$ da população possui uma ou mais fraturas no início do estudo, ou há significativo dano neuromuscular.

^dA medida utilizada foi HR

Bifosfonatos

No caso do etidronato, não foram identificados dados provenientes dos estudos avaliados que possam sugerir sua eficácia na prevenção de fraturas de fêmur, apenas de fraturas vertebrais, conforme relatado pelas revisões de CRANNEY et al (2001) e de STEVENSON et al (2005), que indicaram valores de RR (IC 95%) de 0,59 (0,38; 0,94) e 0,60 (0,20; 0,91), respectivamente, em uma população com osteoporose já estabelecida.

Com relação ao ibandronato, os autores da revisão realizaram uma análise conjunta de 3 ECR que avaliaram sua eficácia na prevenção de fraturas vertebrais, chegando a um OR (IC 95%) de 0,70 (0,54; 0,91). O valor de I^2 foi de 35,1%, que, de acordo com os parâmetros adotados pelos autores, representa heterogeneidade moderada.

Dentre os 6 ECR avaliados sobre a eficácia do pamidronato apenas um (KIM et al, 2004) apontou um valor de OR (0,14 – IC 95% 0,03; 0,72) que favorecia o tratamento, na prevenção de fraturas vertebrais. A população avaliada nesse estudo foi de homens e mulheres que estavam recebendo quimioterapia para o tratamento de linfoma.

Com relação ao ácido zoledrônico, dois ECR foram avaliados (BLACK et al, 2007 e REID et al, 2002). Os resultados do estudo de REID et al (2002) não demonstraram associação significativa entre as doses do medicamento (de 1 a 4 mg administrados de 1 a 4 vezes em um ano) avaliadas e a prevenção de fraturas não vertebrais. No entanto, os autores ressaltam que esse estudo não possuía poder estatístico suficiente para detectar diferenças na ocorrência de fraturas entre os grupos.

O estudo de BLACK et al (2007) avaliou a eficácia de uma dose única de 5 mg de ácido zoledrônico, por um período de seguimento de 3 anos, em uma população de 7765 mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura. Os resultados dos desfechos primários desse estudo indicam que parece haver evidência que o fármaco previne fraturas de fêmur, com base no OR de 0,56 (IC 95% - 0,40; 0,78), e fraturas vertebrais, baseado no OR de 0,32 (0,26; 0,39). Com relação à ocorrência de EA, esse

mesmo estudo indicou um aumento significativo no risco de fibrilação atrial com o uso do ácido zoledrônico em comparação a placebo (50 *versus* 20 pacientes; $p < 0.001$).

Quanto à ocorrência de EA dentre os medicamentos da classe dos bifosfonatos, foi dada especial atenção aos relacionados ao trato gastrointestinal superior. Ulcerações do esôfago, perfurações e sangramento foram reportados em todos os ensaios com medicamentos dessa classe, exceto com o ácido zoledrônico. Quanto à ocorrência de ulcerações do esôfago, a única diferença estatisticamente significativa em comparação a placebo foi encontrada em um ensaio no qual os participantes que receberam etidronato apresentaram um maior *odds* de apresentar esse EA. Em três estudos avaliados, os indivíduos que receberam etidronato tinham um maior *odds* de apresentar esses EA em comparação aos que receberam placebo. Em dois ensaios que avaliaram o ibandronato tomado diariamente, os indivíduos que receberam o medicamento apresentaram menor *odds* de ter o EA do que os que receberam placebo. Diferenças entre outros bifosfonatos e placebo não foram estatisticamente significantes nas demais análises realizadas.

Outros eventos adversos referentes à classe dos bifosfonatos foram condições como refluxo, irritação do esôfago, náusea, vômito e azia, que foram denominadas “eventos leves do trato gastrointestinal superior”. A análise reunida dos resultados de 18 ensaios do etidronato mostrou que aqueles que fizeram uso do medicamento tinham maior *odds* de ter o EA do que os que receberam placebo. Sete ensaios que avaliavam o pamidronato também demonstraram maior *odds* para os pacientes que receberam o medicamento, em comparação a placebo. Não foi identificada diferença entre o alendronato, ibandronato, risedronato ou ácido zoledrônico, em comparação a placebo, com relação a ocorrência desses EA.

Por outro lado, estudos de comparação direta entre diferentes medicamentos encontraram outros desfechos. Os resultados reunidos de três ensaios de comparação direta entre alendronato e etidronato indicaram que pacientes que receberam alendronato apresentaram maior *odds* de apresentar esses EA em comparação aos que receberam etidronato. Similarmente, pacientes que receberam alendronato também apresentaram maior *odds* de apresentar esses EA em três ensaios de comparação direta com calcitonina e quatro com estrogênio. Pacientes que receberam etidronato

apresentaram maior *odds* de apresentar esse EA em três ensaios de comparação direta com estrogênio.

Com relação à associação entre o uso de bifosfonatos e o desenvolvimento de osteonecrose, foi relatado que não há dados provenientes de estudos que tenham avaliado tal associação. Em artigos que relatavam séries de casos ou relato de casos, foram encontrados 41 casos de osteonecrose da mandíbula em pacientes com câncer em uso de bifosfonatos, administrados pela via intravenosa. Os casos envolveram os fármacos pamidronato, alendronato e ácido zoledrônico.

A comparação direta entre os diferentes medicamentos da classe bifosfonatos também foi avaliada no estudo de MACLEAN et al (2007), no entanto, com base em dados limitados de ensaios que realizaram esse tipo de comparação, não houve indicação de superioridade de nenhum dos fármacos em relação aos outros.

Terapia de reposição hormonal (TRH)

Alguns dados referentes à eficácia da terapia de reposição hormonal (TRH) na prevenção de fraturas foram apresentados no Quadro 2. Quanto à ocorrência de eventos adversos associados ao seu uso, destaca-se a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC), EA avaliado em três ensaios controlados que compararam o estrogênio a placebo. Resultados desses estudos indicam que as participantes que receberam estrogênio tiveram maior *odds* de apresentar o evento do que as que receberam placebo (OR 1,34; IC 95% - 1,07; 1,68). Similarmente, nos dois ensaios que compararam uma associação de progestina e estrogênio à placebo, as participantes que receberam a combinação de hormônios também tiveram maior *odds* de sofrer AVC do que aquelas que receberam placebo (OR 1,28; IC 95% - 1,05; 1,57). Na avaliação da ocorrência de eventos tromboembólicos, também foi observado maior *odds* dentre as pacientes que receberam estrogênio e a associação de estrogênio e progestina, quando comparados com placebo (OR 1,36, IC 95% - 1,01; 1,86 e OR 2,27; IC 95% - 1,72; 3,02, respectivamente)

Quanto à ocorrência de câncer e de problemas ginecológicos associados ao uso de TRH, com base nos resultados reunidos de cinco ensaios que avaliaram o estrogênio *versus* placebo, as pacientes que receberam estrogênio apresentaram menor *odds* de apresentar câncer de mama (OR 0,79; IC 95% - 0,66; 0,93). Pelo contrário, em três

estudos que avaliaram a combinação de estrogênio e progestina *versus* placebo, as pacientes que receberam os hormônios tiveram maior *odds* de apresentar tal evento (OR 1,28; IC 95% - 1,03; 1,60). Outro estudo que avaliou a combinação de estrogênio e progestina sugeriu que as pacientes que receberam a associação tiveram menor *odds* de apresentar câncer de cólon do que as que receberam placebo (OR 0,64; IC 95% - 0,43; 0,95).

Com base na análise de sete estudos, foi observado que as participantes que receberam estrogênio tinham mais *odds* de apresentar problemas ginecológicos (tal como sangramento uterino) do que as que receberam placebo (OR 7,18; IC 95% - 5,31; 9,82). O mesmo evento foi observado em três ensaios nos quais as pacientes receberam a combinação de estrogênio e progestina (OR 58,10; IC 95% - 9,03; 245,20). Foi avaliada ainda a ocorrência de anormalidades nos seios (excluindo-se câncer), que incluíam dor, sensibilidade e fibrocistos. Assim, uma análise de 7 estudos indicou que pacientes que haviam recebido estrógeno apresentavam maior *odds* de apresentar tal evento em comparação ao grupo placebo (OR 3,79; IC 95% - 2,64; 5,50). De maneira semelhante, a análise de 3 estudos sugeriu um maior *odds* dentre as pacientes que haviam recebido uma associação de estrógeno e progestina (OR 7,42; IC 95% - 3,79; 15,20).

Calcitonina

Dados de uma meta-análise (CRANNEY et al, 2002b) sugerem que a calcitonina previne a ocorrência de fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa, baseado em um RR de 0,46 (IC 95% - 0,25; 0,87).

Teriparatida

Resultados provenientes de um ECR realizado em uma população de mulheres na pós-menopausa (GALLAGHER et al, 2005) sugerem que a teriparatida é eficaz na prevenção de fraturas não vertebrais (OR 0,34 – IC 95% 0,22; 0,54). A revisão de STEVENSON et al (2005) reitera os resultados desse ECR, tanto na dose de 20 µg/d (RR 0,35 – IC 95% 0,22; 0,55), quanto na dose de 40 µg/d (RR 0,31 – IC 95% 0,19; 0,50), como também em pacientes com osteoporose severa (RR 0,35 – IC 95% 0,22; 0,55).

Moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs)

No estudo de MACLEAN et al (2007), foram avaliados 3 meta-análises e 2 ECR sobre o raloxifeno. As 3 meta-análises apontaram para a possível eficácia do raloxifeno na prevenção de fraturas vertebrais. Um dos ECR (BARRETT-CONNOR et al, 2006) apresentava os resultados do estudo *Raloxifene Use for The Heart* (RUTH), desenhado para avaliar o efeito do raloxifeno em eventos cardiovasculares e no câncer de mama, em mulheres na pós-menopausa, no qual a ocorrência de fraturas era um desfecho secundário. Os resultados desse estudo também sugeriram eficácia do raloxifeno na prevenção de fraturas vertebrais clínicas, baseado em um OR de 0,66 (IC 95% - 0,48; 0,90), não sendo observada diferença substancial em fraturas não vertebrais. Os dados referentes à eficácia de outro medicamento da classe dos SERM, o tamoxifeno, foram retirados de apenas um ECR (FISHER et al, 1998), no qual a ocorrência de fratura foi um desfecho secundário. Não houve diferença estatisticamente significativa no risco de fratura entre os grupos tamoxifeno e placebo, para todos os tipos de fratura.

Com relação aos EA associados ao uso de medicamentos da classe dos SERM, dois grandes estudos sugeriram que o uso de raloxifeno, em comparação a placebo, estava associado a um maior *odds* de embolia pulmonar (EP) (OR 6,26; IC 95% - 1,55; 54,80). Um estudo também verificou um aumento do *odds* de EP em pacientes tratados com tamoxifeno (OR 3,52; IC 95% - 1,37; 10,70). Eventos tromboembólicos venosos também foram associados ao uso de raloxifeno, conforme o resultado da análise de 7 estudos (OR 2,08; IC 95% - 1,47; 3,02). Com base nos resultados de três estudos que avaliaram o tamoxifeno *versus* placebo, as pacientes que receberam o medicamento apresentaram menor *odds* de apresentar câncer de mama (OR 0,60; IC 95% - 0,53; 0,69). As diferenças entre raloxifeno e placebo para esse evento não foram estatisticamente significantes. Na avaliação de eventos cardíacos leves (incluindo dor no peito, palpitação, taquicardia e vasodilatação), uma análise de seis ensaios indicou um maior *odds* dentre a população que recebeu raloxifeno, em comparação a placebo (OR 1,53; IC 95% - 1,01; 2,25).

Eventos musculoesqueléticos incluíram dor muscular e nas articulações, artrite e câimbras musculares e foram avaliados em 3 ECR de comparação direta entre raloxifeno e estrógeno. As pacientes que receberam raloxifeno tiveram maior *odds* de

apresentar esses EA em comparação as que receberam estrógeno (OR 2,44; IC 95% - 1,27; 5,02). Os resultados de três estudos que avaliaram o tamoxifeno em comparação a placebo indicaram que as pacientes que receberam tamoxifeno apresentaram maior *odds* (OR 2,33; IC 95% - 2,17; 2,50) de apresentar problemas ginecológicos (por exemplo, sangramento uterino).

Cálcio

Evidências provenientes de uma metanálise e de 4 ECR que avaliaram a eficácia do cálcio na prevenção de fraturas indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam cálcio e placebo na prevenção de fraturas vertebrais, não vertebrais, de fêmur e de pulso. Dois dos ECR (GRANT et al, 2005 e PRINCE et al, 2006) reportaram altas taxas de não adesão à terapia com cálcio. Com relação ao efeito relacionado à adesão ao tratamento, em um dos estudos (PRINCE et al, 2006), no subgrupo de pacientes que tomaram 80% das pílulas (que correspondeu a 57% das participantes), foi reportada uma menor incidência de fratura no grupo que recebeu cálcio em comparação ao grupo placebo, as taxas foram de, respectivamente, 10,2% *versus* 15,4% (HR 0,66 - IC 95% 0,45; 0,97). Os cinco estudos que avaliaram a adesão ao tratamento com cálcio reportaram altas taxas de não adesão, desses, quatro avaliaram a adesão à terapia como desfecho.

Vitamina D

Quanto aos estudos referentes à vitamina D, conforme observado no Quadro 2, os resultados de uma meta-análise (BISCHOFF-FERRARI et al, 2005) apontaram que seu uso poderia estar associado à uma redução do risco de fraturas de fêmur. No entanto, os autores ressaltam que, com base nas evidências levantadas, os resultados quanto à eficácia da vitamina D na prevenção de fraturas variam grandemente, dependendo da dose, do análogo de vitamina D estudado e da população.

Foram identificados ainda 3 ECR (JACKSON et al, 2006; PORTHOUSE et al, 2005 e GRANT et al, 2005) que avaliaram a incidência de fraturas em mulheres na pós-menopausa com risco alto a intermediário, que foram tratadas com uma associação de cálcio e vitamina D, em comparação à placebo. Todos os estudos tinham como desfecho primário a ocorrência de fratura e todos foram desenhados com poder

estatístico para detectar diferenças entre os grupos. Os resultados dos estudos indicaram que o risco de fratura não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento.

Ranelato de estrôncio

Os dados referentes ao ranelato de estrôncio foram extraídos de revisão elaborada por STEVENSON et al (2007), uma vez que o medicamento não foi avaliado na revisão de MACLEAN et al (2007). O estudo em questão avaliou a efetividade e a custo-efetividade desse medicamento na prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa, com diferentes níveis de risco de fratura absoluto (STEVENSON et al, 2007). Foram analisados três ensaios que compararam o ranelato de estrôncio a placebo e que tinham como desfecho a prevenção de fraturas. A análise reunida dos resultados de dois desses estudos indicou que o uso do medicamento estava associado a uma redução significativa do risco de fraturas vertebrais (RR=0,6; IC 95% - 0,53; 0,69; $p < 0.001$) e não vertebrais (RR=0,84; IC 95% - 0,73; 0,97; $p = 0.01$).

Com relação a fraturas de fêmur, os autores ressaltaram que a redução do risco não é significativa e que seria necessária a realização de novos estudos para respaldar essa informação. Quanto à segurança, de maneira geral, o tratamento com esse medicamento não foi associado a um maior risco de EA. A maioria dos EA foram leves e passageiros, exceto para um EA sério e raro, o tromboembolismo venoso (incluindo embolia pulmonar), que foi significativamente maior nos pacientes que receberam o medicamento, em comparação a placebo (RR=1,42; IC 95% - 1,02; 1,98; $p = 0,036$).

3.3.2.11. Adesão e aderência aos tratamentos anti-osteoporóticos

Com relação à adesão e aderência ao tratamento com os medicamentos anti-osteoporóticos, as principais evidências avaliadas na revisão de MACLEAN et al (2007) foram provenientes de estudos observacionais. Os próprios autores discutem a necessidade de avaliar qual seria o desenho de estudo ideal para análise da adesão e aderência de um tratamento de uma condição crônica como a osteoporose. Ressaltam

que ECR não refletem necessariamente a realidade do uso dos medicamentos em condições reais. Dessa maneira, como o objetivo principal seria o de observar a efetividade das terapias, ou seja, seu uso em condições reais, o ideal seria avaliar a adesão e aderência por meio de estudos de coorte prospectivos, por exemplo.

De acordo com os resultados da revisão, a evidência disponibilizada por dez estudos observacionais indica que a adesão à terapia com alendronato, etidronato, risedronato, calcitonina, TRH, raloxifeno, cálcio e vitamina D é baixa em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. De maneira similar, a evidência disponibilizada por doze estudos observacionais indica que a aderência à terapia com alendronato, etidronato, risedronato, calcitonina, TRH, raloxifeno, cálcio e vitamina D é baixa em homens e em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

Baseado também nas evidências de estudos observacionais, os autores identificaram alguns fatores que poderiam influenciar a adesão e aderência, que incluíram: os efeitos colaterais dos medicamentos, a ausência de sintomas, comorbidades, etnia, status sócio-econômico e regime do tratamento.

Quanto ao regime do tratamento, os estudos apontaram que, de maneira geral, há maior aderência e adesão dos usuários aos regimes nos quais há a frequência de doses é menor. Em um dos estudos avaliados, que relatava dados de 30 planos de saúde norte-americanos (CRAMER et al, 2005), os usuários de terapia semanal de bifosfonatos tiveram uma adesão à terapia (considerada como o uso de pelo menos 80% dos medicamentos) significativamente maior em comparação aos usuários da terapia diária (69% versus 58%, respectivamente). No mesmo estudo, as taxas de aderência também foram maiores entre os usuários do regime semanal (44% versus 32%).

A associação entre a adesão e aderência e o risco de fratura também foi avaliada pelos pesquisadores. Assim, foi observado que evidências provenientes de ECR e estudos observacionais indicaram que mulheres na pós-menopausa que não aderiram ao tratamento com alendronato, risedronato, TRH, raloxifeno, cálcio ou calcitonina, apresentavam um maior risco de sofrer fratura em comparação a mulheres que aderentes a essas terapias. Um estudo observacional avaliou uma coorte de 38.120 mulheres com osteoporose (HUYBRECHTS et al, 2006), provenientes de uma base de dados norte-americana, que faziam uso de alendronato, risedronato ou TRH, por um período de cinco anos. Foi identificado que três quartos das mulheres apresentaram

baixa adesão ao tratamento (definida como o uso de menos de 80% dos medicamentos durante todo o período de acompanhamento). Após ajuste por outros fatores de risco conhecidos, a baixa adesão estava associada com um aumento de 17% no risco de sofrer fratura.

Outro estudo com desenho semelhante avaliou a adesão e aderência aos medicamentos alendronato e risedronato (SIRIS et al, 2006), e concluiu que a adesão ao tratamento estava associada com uma redução relativa de 25% no risco de ocorrência de todas as fraturas osteoporóticas. A aderência às terapias (a não aderência foi definida como um intervalo de tempo maior que 30 dias para aquisição do medicamento durante todo o período do estudo) foi associada com uma redução de 29% no risco de fraturas não vertebrais e de 45% no de fraturas de fêmur.

Um dos pontos analisados na revisão de MACLEAN et al (2007) foi a comparação direta entre agentes de diferentes classes utilizados para o tratamento da osteoporose. Nenhum dos estudos identificados que realizaram esse tipo de comparação havia sido desenhado com poder estatístico suficiente para demonstrar diferença entre os grupos de tratamento.

Com base nas evidências de alta qualidade, assim classificadas pelos autores da revisão, observou-se que, dentre os medicamentos da classe dos bifosfonatos, o alendronato, o etidronato, o ibandronato, o risedronato e o ácido zoledrônico reduzem o risco de ocorrência de fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa. Com relação ao risco de ocorrência de fraturas de fêmur, as evidências indicam uma redução desse risco apenas com os medicamentos alendronato, risedronato e ácido zoledrônico. O uso do estrógeno também foi associado a uma redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais e o raloxifeno foi considerado efetivo na prevenção de fraturas vertebrais. Com base em evidências de qualidade moderada a alta, a teriparatida foi considerada efetiva na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais.

Com relação aos EA observados na revisão, evidências de alta qualidade não indicaram diferença quanto à ocorrência de eventos cardíacos sérios dentre os medicamentos da classe dos bifosfonatos, cálcio, vitamina D, calcitonina e teriparatida, em comparação a placebo. Deve ser dada atenção especial à ocorrência de fibrilação atrial, observada em um estudo que avaliou a eficácia do ácido zoledrônico (BLACK et al, 2007), e que foi estatisticamente significativa na comparação com placebo. O uso

de estrógeno e da associação progestina e estrógeno foi relacionado a um maior *odds* de AVC e eventos tromboembólicos, em comparação a placebo. Os fármacos da classe dos SERM, raloxifeno e tamoxifeno, foram relacionados a um maior *odds* de EP e eventos tromboembólicos (somente o raloxifeno), em comparação a placebo.

De maneira geral, observaram-se evidências que sugerem que alguns dos medicamentos indicados para o tratamento da osteoporose são eficazes na prevenção de fraturas, especialmente as vertebrais. Dentre esses medicamentos, destacam-se os da classe dos bifosfonatos (exceto o pamidronato), o estrógeno, o raloxifeno e a teriparatida. Para os demais agentes, as evidências não são conclusivas quanto a esse desfecho. Quanto à adesão/aderência aos diferentes tratamentos, conclui-se que mudanças na posologia e nos mecanismos de ação dos fármacos poderiam alterar fatores que levam à baixa adesão/aderência, quais sejam, o regime do tratamento e a ocorrência de efeitos colaterais aos medicamentos.

3.3.2.12. Potenciais tecnologias a serem utilizadas no tratamento da osteoporose e na prevenção de fraturas

Conforme descrito nos itens anteriores, considerando a condição osteoporose, ao longo da História Natural da Doença (HND) várias intervenções (medicamentosas e não medicamentosas) podem ser propostas com potencial de modificá-la, tanto no sentido de prevenir, como no de diminuir os danos causados por ela (Figura 2). Considerando que a osteoporose é uma condição assintomática, o presente trabalho assumiu o momento da fratura de fêmur osteoporótica (FFO) como o Horizonte Clínico da Doença.

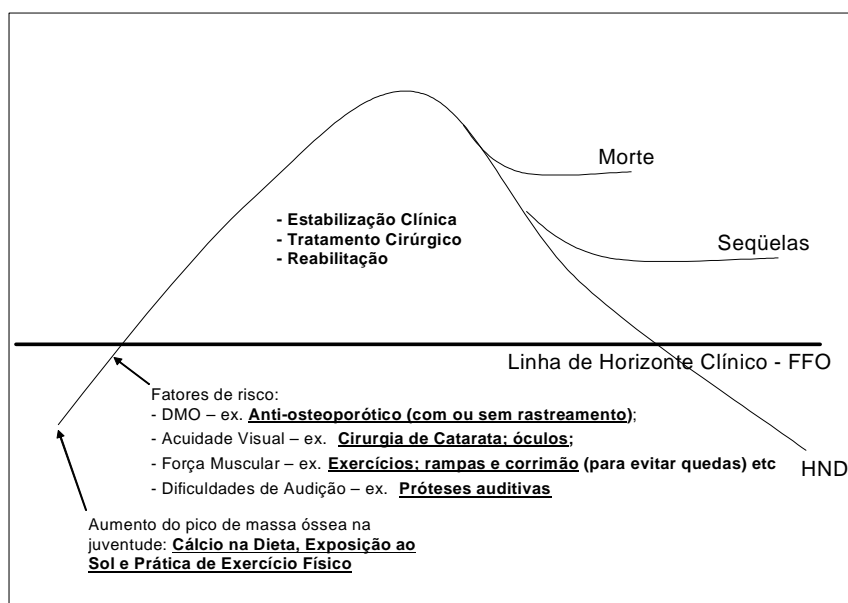


Figura 2. Esquema simplificado da História Natural da Doença (HND).

Considerando que o processo de rastreamento do horizonte pode identificar tecnologias que podem alterar a HND, o resultado desse processo possui o potencial de alterar, inclusive, o resultado de ATSS elaboradas sobre as tecnologias já incorporadas.

Como se pode depreender da Figura 2, as medidas de prevenção à osteoporose podem ser iniciadas precocemente, sendo dirigidas a uma população mais jovem, com o objetivo de aumentar o pico de massa óssea, especialmente entre os 20 e 30 anos de idade. Dentre essas intervenções, pode-se citar o estímulo à ingestão de alimentos ricos em cálcio (ex.: leite), à exposição solar adequada, e à prática de atividade física regular.

Para populações idosas, considerando alguns fatores de risco para a ocorrência de fratura osteoporótica, algumas alternativas vêm sendo recomendadas (KRAUSS, 2003b), visando:

Aumento da DMO

- Detecção de grupos com baixa DMO (rastreamento) e administração de medicamentos anti-osteoporóticos, tais como bisfosfonatos, cálcio, calcitonina, teriparatida, raloxifeno e ranelato de estrôncio;

- suplementação de cálcio (associada ou não à vitamina D), sem rastreamento, para pacientes que apresentem risco.

Prevenção de quedas

- Medidas de atenção à acuidade visual – intervenções como cirurgia de remoção de catarata, ou fornecimento de óculos; tratamento adequado aos diabéticos; cuidados com a iluminação no interior da casa e com o posicionamento dos móveis;
- Diminuição da força muscular do quadríceps – estímulo à prática de exercícios físicos ou programas estruturados para a prática de exercícios para os idosos;
- Melhoria de acesso a espaços públicos - colocação de rampas e de corrimãos em escadas. Apesar de serem importantes intervenções, essas estão fora do escopo do setor saúde;
- Problemas auditivos – acesso ao otorrinolaringologista; fornecimento de próteses para idosos com dificuldades auditivas;
- Atividades para melhorar o equilíbrio – prática de fisioterapia, tai-chi-chuan;
- Uso racional de medicamentos, observando-se os efeitos colaterais e eventos adversos, tais como sonolência e alteração do equilíbrio;
- Uso de órtese para apoio da deambulação;
- Campanhas educativas voltadas ao idoso, cuidador e familiares que abordem a adequação do ambiente doméstico (abolir o uso de tapetes, piso anti-derrapantes, adequação da altura da cama e dos espaços entre móveis, instalação de barras de proteção nos banheiros, etc.), estímulo à atividade em ambiente aberto, orientação quanto à importância da exposição solar.

Além do potencial benefício dessas intervenções na prevenção das FFO, elas também apresentam um considerável benefício marginal, na medida em que elevam a qualidade de vida destes indivíduos, podendo modificar, inclusive, o curso de outras doenças.

Conforme mencionado nos itens anteriores, ainda há carência por medicamentos para o tratamento da osteoporose que reduzam significativamente o número de fraturas em sítios de interesse, tal como o fêmur, que apresentem menos eventos adversos e/ou efeitos colaterais, ou ainda que permitam maior adesão e aderência às terapias pelos usuários. Além disso, é preciso ressaltar que os medicamentos não curam a condição, apenas melhoram alguns parâmetros relacionados a ela, tal como a DMO.

Ademais, por ser a osteoporose uma condição assintomática, muitos indivíduos tomam conhecimento de sua existência apenas após a ocorrência de fratura ou após a realização de exame diagnóstico. Essa característica da condição, associada aos problemas já citados da acurácia prognóstica das tecnologias utilizadas para o diagnóstico da doença, fazem com que muitos indivíduos com alto risco de sofrer fratura não sejam tratados adequadamente, como também fazem com que indivíduos que não sofreriam fraturas sejam tratados desnecessariamente.

Atualmente, há limitação de evidência que permita comparar a eficácia entre fármacos da mesma classe (por exemplo, dentre os bifosfonatos) e entre fármacos de classes diferentes (QASEEM et al, 2008). Praticamente todos os estudos de comparação direta disponíveis avaliam a eficácia dos medicamentos por meio de desfechos intermediários, tais como medida da DMO e mudanças nas taxas de marcadores ósseos, apresentando um tempo de seguimento muito curto, que não permite a avaliação da incidência de fraturas. Alguns ainda apresentam problemas metodológicos, não apresentando poder estatístico suficiente para demonstrar diferença entre as intervenções (QASEEM et al, 2008).

Grande parte das diretrizes e protocolos para o tratamento da osteoporose e prevenção de fraturas indicam os medicamentos da classe dos bifosfonatos como a primeira linha de tratamento. No entanto, as evidências não apontam qual seria o tempo de tratamento ideal com os medicamentos dessa classe. O tempo de duração dos estudos realizados variam entre 3 e 60 meses (QASEEM et al, 2008).

Com base nessas informações, foi realizado um exercício para imaginar quais seriam as tecnologias com potencial de serem desenvolvidas para o tratamento da osteoporose e para a prevenção de fraturas. Além disso, tendo em vista as características da osteoporose, as pesquisas poderiam também se voltar para o

desenvolvimento de tecnologias que modificassem, de alguma maneira, o processo degenerativo associado ao envelhecimento.

As indústrias farmacêuticas apostam nas pesquisas por novos mecanismos de ação de fármacos para o tratamento da osteoporose, tal como os relacionados às citocinas envolvidas no processo de remodelamento ósseo. O eixo RANKL/RANK/OPG, que foi uma das últimas descobertas no processo de reabsorção óssea osteoclástica, é um alvo interessante para um novo fármaco. Um novo medicamento poderia competir com o RANKL, ligando-se ao RANK, ou poderia ligar-se ao próprio RANKL, impedindo sua ligação com o RANK.

Além da pesquisa por medicamentos com novos mecanismos de ação, poderiam estar sendo pesquisados hormônios que compensassem a deficiência estrogênica observada nas mulheres na pós-menopausa, e que não apresentassem os indesejáveis efeitos colaterais associados a esse tipo de terapia. Seguindo o mesmo raciocínio, poderia estar sendo desenvolvida também uma pesquisa por novos medicamentos anti-osteoporóticos, que não apresentassem os efeitos colaterais observados nos atualmente disponíveis.

Poderiam estar em desenvolvimento novas tecnologias para o diagnóstico da osteoporose que apresentassem acurácia prognóstica superior às tecnologias atualmente disponíveis. Poderiam também ser pesquisados determinados marcadores que fossem capazes de prever quais indivíduos sofreriam fraturas. Nesse sentido, poderia também se pensar em um teste genético cujo objetivo fosse o de detectar as pessoas que estariam mais propensas a desenvolver a doença ou a sofrerem fraturas osteoporóticas.

Pesquisas de dispositivos que protegessem a área do quadril também seriam relevantes, pois a proteção da área em uma eventual queda poderia prevenir a ocorrência de fraturas.

Assim, considerando que a osteoporose é um problema de saúde relevante e que os medicamentos atualmente disponíveis apresentam limitações com relação à eficácia na prevenção de fraturas e efeitos colaterais que impactam na adesão ao tratamento, entendeu-se que seria mais interessante focar o exercício de rastreamento do horizonte nas tecnologias medicamentosas.

4. RESULTADOS

4.1. Novas terapias medicamentosas para o tratamento da osteoporose

No exercício de rastreamento do horizonte de novas tecnologias, a busca foi focalizada nos novos medicamentos indicados para o tratamento da osteoporose.

Conforme mencionado anteriormente, na busca realizada na base de dados Medline, via Pubmed, utilizando os termos Mesh citados no item “Metodologia” do presente trabalho, os resultados não indicaram nenhum medicamento novo ou emergente para o tratamento da osteoporose. A busca em outras bases de dados gerou um número muito grande de informações e, como não houve a possibilidade de realizar uma busca mais sensível nessas bases, não foi possível realizar uma análise aprofundada das informações.

Por sua vez, a busca nos sítios eletrônicos de agências que realizam rastreamento do horizonte foi eficaz e apontou o sítio eletrônico do NHSC como uma potencial fonte de informação, pela maneira clara e organizada com que a metodologia de rastreamento e os dados são apresentados.

No sítio eletrônico do NHSC está descrita a metodologia para a identificação de novas tecnologias, que está baseada no rastreamento periódico de fontes de informação primárias, secundárias e terciárias, por meio de trabalho em rede (*network*) com diferentes unidades de pesquisa e com as indústrias que desenvolvem as tecnologias. Dessa maneira, são realizadas buscas na literatura médica e farmacêutica, em agências que analisam o registro de tecnologias, sítios eletrônicos e bases de dados selecionados previamente e por notícias a respeito de inovações e relatórios financeiros. O processo é realizado independentemente da especialidade clínica da tecnologia e permite a identificação de tecnologias medicamentosas desenvolvidas por grandes indústrias farmacêuticas, cujos ensaios clínicos se encontrem nas fases II e III.

Dentro da seção de *Outputs* do referido sítio eletrônico, os relatórios sobre as tecnologias (*Technology Briefings*) estão organizados por grupos de doenças. Assim, foram pesquisados os relatórios referentes a doenças musculoesqueléticas. Foram identificados dois relatórios, um sobre um novo medicamento para o tratamento da osteoporose, o denosumab (NHSC, 2008), sem registro no Brasil, e uma nova

indicação para um medicamento já disponível no mercado, o ácido zoledrônico (NHSC, 2006). O denosumab é um anticorpo monoclonal, que possui um novo mecanismo de ação, distinto dos demais medicamentos indicados para o tratamento da osteoporose. O ácido zoledrônico é um medicamento injetável da classe dos bifosfonatos, aprovado inicialmente no Brasil para o tratamento da doença de Paget, e posteriormente aprovado para o tratamento da osteoporose.

Considerando que os dados sobre o ácido zoledrônico foram apresentados no item “Eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose” da presente dissertação, nesse item serão discutidos tão somente os resultados dos estudos que avaliaram a eficácia e segurança do denosumab.

Dentre os resultados da busca realizada no Medline, foram identificados três estudos de fase II, que avaliaram diferentes doses do medicamento (MCCLUNG et al, 2006; LEWIECKI et al, 2007; MILLER et al, 2008), e um estudo de fase III, que avaliou uma dose de 60 mg em comparação a placebo (BONE et al, 2008). Esses estudos foram avaliados de acordo com o protocolo e a grade elaborados previamente para a análise de estudos sobre a eficácia de novos medicamentos.

No apêndice dessa dissertação encontra-se a grade de análise com os estudos disponíveis até o momento.

Para a elaboração do protocolo e da grade alguns pontos relevantes foram considerados, tais como:

- Tempo de acompanhamento suficiente para que se pudesse avaliar a eficácia do novo medicamento na prevenção de novas fraturas;
- Preferência por estudos que envolvessem mulheres com alto risco de fratura, determinado por fatores de risco independentes;
- Descrição dos fatores de risco associados à ocorrência de fraturas na população em estudo;
- Tamanho de amostra suficiente para demonstrar a hipótese a ser testada;
- Desfechos relevantes, a depender da fase do estudo; em caso de estudos de fase II, desfechos substitutos poderiam ser aceitos, por outro lado, em caso de estudos de fase III, o desfecho primário de interesse é a prevenção de novas fraturas.

Após a elaboração da grade, os estudos em questão foram avaliados. Os três estudos de fase II foram conduzidos pelo mesmo grupo de investigadores, sendo que o primeiro publicou os resultados observados após 12 meses de estudo (MCCLUNG et al, 2006), o segundo, após 24 meses (LEWIECKI et al, 2007), e o terceiro, após 48 meses (MILLER et al, 2008). O estudo foi financiado pela empresa Amgen, detentora da patente do denosumab. O desfecho primário foi a mudança percentual da DMO da coluna lombar ao final de 12 e de 24 meses, ou seja, um desfecho substituto da fratura osteoporótica. De maneira semelhante, o estudo de fase III (BONE et al, 2008) também foi financiado pela empresa Amgen, e seu desfecho primário foi a mudança percentual da DMO da coluna lombar, entre o início do tratamento e ao final de 24 meses.

Considerando os desfechos adotados nos estudos, foi comprovada a eficácia do medicamento. No entanto, é importante destacar que se trataram apenas de desfechos substitutos para avaliação da eficácia do medicamento, tais como ganho percentual de DMO e alterações das concentrações dos marcadores do remodelamento ósseo. Nenhum dos estudos foi desenhado para avaliar a ocorrência de fraturas, que é o desfecho relevante para uma condição como a osteoporose.

Tanto nos estudos de fase II como no de fase III a coorte selecionada era composta por mulheres com idade média de aproximadamente 60 anos. A idade é considerada um fator de risco para a ocorrência de fraturas, uma vez que quanto maior a idade, maior o risco de ocorrência de queda que leve à fratura. Dessa maneira, o fato de serem selecionadas mulheres com média de 60 anos também poderia beneficiar a intervenção, em comparação ao seu uso em uma população de mulheres com mais idade.

No estudo de fase III (BONE et al, 2008) foram incluídas mulheres na pós-menopausa, cuja DMO da coluna lombar apresentasse um *T-score* de -1,0 a -2,5, capazes de deambular, ou seja, tratavam-se de mulheres com baixa DMO, mas que não apresentavam os critérios de diagnóstico de osteoporose. A inclusão de mulheres com DMO nessa faixa poderia, teoricamente, beneficiar a nova intervenção, em comparação ao seu uso em uma população de mulheres osteoporóticas, considerando os critérios diagnósticos propostos pela OMS.

Com relação aos eventos adversos observados com o uso do denosumab, é importante ressaltar que três dos estudos (LEWIECKI et al, 2007; MILLER et al, 2008 e BONE et al, 2008) reportaram uma taxa de infecção que levou à hospitalização

superior nas pacientes que receberam denosumab, em comparação aos grupos controle. Considerando que tal evento adverso foi observado em três estudos distintos, ele deveria ser observado em estudos com maior tempo de seguimento, em uma amostra maior de pacientes.

5. DISCUSSÃO

O objetivo geral do presente trabalho foi o de propor elementos, baseados em evidências científicas, para subsidiar a criação de um sistema de monitoramento do horizonte tecnológico a ser criado no Brasil, utilizando, como exemplo, o caso das tecnologias envolvidas no manejo da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Dessa maneira, para atingir esse objetivo a primeira etapa realizada foi a avaliação da experiência internacional na área, por meio do levantamento de informações referentes aos objetivos, propósitos, metodologias e atividades desenvolvidas nos sistemas de rastreamento do horizonte atualmente existentes.

Para realizar o exercício de rastreamento do horizonte em busca de tecnologias que representassem soluções razoáveis para as demandas não atendidas referentes à osteoporose, foram levantados diferentes aspectos referentes à condição osteoporose. Posteriormente, com base na metodologia sobre rastreamento do horizonte pesquisada previamente, tentou-se fazer um exercício para rastrear novas tecnologias medicamentosas para a prevenção de fraturas osteoporóticas. Dada a limitação de tempo e a pouca experiência com as metodologias de elaboração de uma ATS e, especialmente, do processo de monitoramento do horizonte tecnológico, não foi possível executar todas as etapas do processo sugeridas pela EuroScan. Dessa maneira, o exercício de rastreamento do horizonte tecnológico realizado foi preliminar e pôde ilustrar as dificuldades com as quais um futuro sistema de MHT poderá se deparar.

Conforme mencionado, o presente estudo apresentou algumas limitações na metodologia de busca de tecnologias novas e emergentes para o tratamento da osteoporose. Provavelmente, a estratégia de busca adotada no estudo não foi a mais eficiente. No entanto, dada a limitação de tempo e considerando que se tratava de um exercício para ilustrar o processo de rastreamento do horizonte, não foram elaboradas novas estratégias de busca. Estudos futuros poderiam ter como foco essa etapa crucial do processo de rastreamento. Outra limitação do estudo foi com relação à busca das evidências sobre eficácia dos novos medicamentos para o tratamento da osteoporose. Essa busca foi limitada ao Medline, mas poderia ter incluído a base EMBASE, que, por limitação de acesso, não foi utilizada na busca.

Com relação aos objetivos específicos inicialmente propostos no trabalho, foi possível realizar a revisão de conhecimentos das ciências básicas relacionados ao processo de envelhecimento e à farmacologia dos medicamentos indicados para o tratamento da doença (principalmente mecanismos de ação). Dada a limitação de tempo, não foi possível avaliar informações referentes aos fatores genéticos associados à osteoporose.

As limitações referentes à eficácia e eventos adversos das tecnologias medicamentosas disponíveis para a prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica foram pontuadas. Os aspectos referentes à acurácia prognóstica das tecnologias diagnósticas, como os densitômetros, foram brevemente citados, dada a limitação de tempo. De maneira semelhante, as barreiras operacionais que poderiam influenciar a efetividade de tais tecnologias também foram citadas.

Outros dois projetos que pertenciam à mesma linha de pesquisa no qual este estudo se insere avaliaram a efetividade e custo-efetividade de tecnologias utilizadas na prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. No entanto, até o momento da finalização dessa dissertação, os dados dos mesmos não estavam disponíveis, razão pela qual não foi possível avaliar as conclusões das avaliações tecnológicas disponíveis sobre as tecnologias utilizadas na prevenção de fraturas osteoporóticas, bem como a relação entre o impacto dos custos associados a essas tecnologias e o acesso às mesmas.

Com base nas informações levantadas sobre o processo de MHT e no exercício de rastreamento do horizonte realizado, foi possível sugerir elementos que poderiam respaldar a criação de um Sistema de Rastreamento do Horizonte (SRH) a ser implementado no Brasil. Na presente discussão são apresentadas algumas sugestões de estudos prioritários a serem encomendados pelo Ministério da Saúde, visando diminuir as incertezas presentes na avaliação resultante do processo de monitoramento do horizonte tecnológico, com o objetivo final de antecipar a demanda potencial regional e as barreiras operacionais à incorporação de tecnologias novas/emergentes que possam representar um alto impacto no sistema público de saúde.

As pesquisas sobre a osteoporose realizadas nesse trabalho indicaram algumas lacunas de conhecimento e incertezas sobre as prioridades no uso de tecnologias para lidar com os problemas relacionados a essa condição no País. Essas questões poderiam

ser respondidas com o financiamento, pelo Ministério da Saúde, de estudos epidemiológicos, especialmente sobre a prevalência da osteoporose no Brasil e a acurácia prognóstica das técnicas utilizadas para a medida da DMO; de estudos genéticos pertinentes; estudos sobre a difusão inicial de tecnologias e elaboração de protocolos para designação de novas tecnologias; além de estudo que avaliasse a custo-efetividade do denosumab.

No Brasil, o tema MHT vem sendo discutido no âmbito da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), rede coordenada pelo Ministério da Saúde, que reúne órgãos gestores e instituições de ensino e pesquisa, cujo objetivo é o de elaborar estudos na área de ATS considerados prioritários para o sistema de saúde e estabelecer metodologias de padronização de qualidade de pesquisas. A Rebrats considerou necessária a criação de um grupo específico para a discussão do tema, pois reconhece a relevância do acompanhamento de estudos pré-clínicos e clínicos, com o objetivo de construir cenários relacionados ao desenvolvimento e a inovação de tecnologias no médio e longo prazos, para conferir maior capacidade de gestão aos sistemas de saúde. Dessa maneira, o grupo realiza discussões sobre o tema e avalia ações futuras a serem executadas no Brasil. Atualmente, integram o grupo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), instituições de pesquisa, representantes de serviços de saúde e do Ministério da Saúde.

No entanto, apesar da iniciativa do Ministério da Saúde, a discussão sobre o processo de MHT no Brasil ainda está em fase inicial.

6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Um sistema de rastreamento do horizonte tecnológico tem por finalidade não apenas alertar sobre a existência de novas tecnologias, como também a de informar as potenciais consequências do uso de tais tecnologias antes da solicitação do registro e do início da difusão no País. Trata-se, portanto de um mecanismo que permite uma atuação pró-ativa, por meio do rastreamento e avaliação de tecnologias novas e emergentes, ainda no período de testes. A identificação prévia das tecnologias permite a realização de procedimentos de avaliação mais longos, como as de efetividade e de custo-efetividade, anteriores a decisões relativas à difusão secundária, financiamento e

elaboração de diretrizes clínicas. Dessa maneira, um sistema dessa natureza é uma importante ferramenta de gestão, uma vez que permite aos gestores da área de saúde iniciar o processo de avaliação de novas tecnologias antes de haver a demanda por sua incorporação.

Com base na análise das informações levantadas no desenvolvimento desse trabalho e considerando a organização atual da estrutura envolvida no processo de avaliação e incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde brasileiro, são apresentados a seguir alguns elementos que poderiam subsidiar o estabelecimento de um SRH no Brasil.

Identificação do público e definição do horizonte de tempo

É importante que o papel do SRH dentro da estrutura de tomada de decisão na área de saúde esteja claramente definido. Dessa maneira, uma das primeiras ações a ser realizada deve ser a definição do público (por exemplo, as instituições) para o qual as informações produzidas pelo SRH serão fornecidas. Para tanto, é preciso realizar uma análise conjuntural dos atores que participam do processo de tomada de decisão relacionados à incorporação de novas tecnologias, e, após essa identificação, realizar levantamento das suas necessidades. Conforme sugestão da Euroscan, também deve ser definido qual será o horizonte de tempo adotado pelo SRH, ou seja, o momento, no ciclo de vida da tecnologia, no qual ocorrerá o rastreamento.

No Brasil, a Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC) foi criada com o objetivo de racionalizar e modernizar o fluxo de incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) e na Saúde Suplementar. A coordenação da CITEC é de responsabilidade da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), que conta ainda com a participação de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e da ANVISA. De acordo com a Portaria que a criou, a CITEC tem a “missão deliberar sobre solicitações de incorporação de tecnologias, análise de tecnologias em uso, revisão e mudanças de protocolos em consonância com as necessidades sociais em saúde e de gestão do SUS e na Saúde Suplementar”. Dessa maneira, considerando que a CITEC é a instância, dentro da estrutura formal do Ministério da Saúde, responsável pela incorporação de

novas tecnologias, entende-se que ela seria um dos principais clientes das informações geradas por um SRH no Brasil.

Atualmente, no caso de medicamentos, a demanda da CITEC é formada basicamente por tecnologias que já estão disponíveis no mercado. O rastreamento de tecnologias medicamentosas antes da concessão de registro pela ANVISA fornecerá elementos de discussão à Comissão antes do surgimento da demanda, permitindo assim o planejamento e a realização de avaliações que podem ser complexas e demoradas, como, por exemplo, às relativas à estimativa de efetividade em diferentes regiões do país, assim como o agendamento de debates prévios à tomada de decisão, com a inclusão de diferentes atores sociais e a adequada difusão de informação relevante para a sociedade.

Potenciais clientes para as informações geradas por um SRH poderiam ser os diferentes entes do Poder Judiciário, ou outros ligados a ele, tais como o Ministério Público, e os gestores de saúde estaduais e municipais que são os responsáveis em atender a essas demandas judiciais no sentido de evitar o fenômeno da chamada “judicialização da saúde”, já referida. O SRH poderia produzir informações sobre o impacto potencial de tecnologias novas e emergentes, de maneira adequada, considerando que os mesmos não têm formação na área da saúde, e breve, dado a limitação de tempo dos juízes, com o fornecimento de informações básicas, na forma de relatórios sucintos, com uma síntese das principais implicações sociais dos efeitos da incorporação da tecnologia nova/emergente em pauta no sistema de saúde local/regional, especialmente aquelas relativas à efetividade, custo-efetividade e suas conseqüências nos diferentes âmbitos da equidade na atenção à saúde.

Além dos clientes localizados dentro do Governo, potenciais clientes para as avaliações de um SRH seriam os serviços de saúde, que poderiam antecipar as demandas por medicamentos, produtos para saúde e procedimentos e, com isso, avaliariam medidas para racionalizar o processo de difusão dessas tecnologias.

Identificação de tecnologias novas e emergentes

Muitos SRHs adotam, nessa etapa, a participação de especialistas. WILD e LANGER (2008) ressaltam que a participação de especialistas nesse processo deveria estar condicionada a declarações de independência de interesses comerciais e de

potenciais conflitos de interesse. No Brasil, uma das ferramentas para identificação dos especialistas poderia ser a Plataforma Lattes, base de dados que disponibiliza currículos de pesquisadores de instituições da área de ciência e tecnologia. Além dela, poderia também ser utilizada a estrutura da Rebrats, que poderia disponibilizar em seu sítio eletrônico uma base de dados com os currículos dos pesquisadores que atuam na área de ATS no País.

Para a realização de buscas periódicas, tendo em vista a grande quantidade e diversidade de informações produzidas sobre tecnologias emergentes/novas e as dificuldades enfrentadas na elaboração e execução da busca realizada no presente trabalho, sugere-se a formação de uma equipe, que tenha necessariamente um profissional da área de biblioteconomia. Esse profissional poderia obviar problemas relativos ao acesso e habilidade no uso de bancos e fontes especiais, típicas do monitoramento. No curto prazo, sugere-se que sejam realizadas buscas periódicas nos sítios eletrônicos das agências que realizam rastreamento, bem como na base da EuroScan. Posteriormente, à medida que uma equipe para o SRH brasileiro fosse constituída, seria elaborada uma lista com as fontes rastreadas sistematicamente pelo SRH. A utilidade das fontes presentes nessa lista seria avaliada periodicamente, podendo ocorrer assim a inclusão e a exclusão de fontes de dados.

Fundamental para a formação, desenvolvimento e operação das diversas atividades, inclusive a identificação de tecnologias emergentes, de um SRH nacional eficiente, deve ser o intercâmbio institucional com as unidades de monitoramento de países desenvolvidos, nos quais as tecnologias costumam ser desenvolvidas/inovadas e fabricadas, alguns dos quais já têm corpo qualificado e longa experiência nessas atividades. Esse intercâmbio entre as agências tem sido útil na troca, repasse, colaboração entre unidades e extremamente desejável no sentido de dividir grande parte do enorme trabalho, que é comum, e assim evitar a repetição de esforços. No nosso caso, o intercâmbio provavelmente precisará compreender, de início, dado a complexidade, dinâmica e curto prazo inerentes a tais atividades, um estágio presencial, nas unidades melhor estruturadas, de profissionais-chave para a composição da equipe brasileira, os quais devem possuir formação prévia em epidemiologia clínica, farmacologia, economia da saúde e biblioteconomia. Um documento publicado recentemente pela rede agências de MHT EuroScan (SIMPSON et al, 2009) enfatiza

seu interesse em divulgar o tema mundialmente e em fomentar a criação de novos SRHs.

Além disso, o SRH poderia realizar intercâmbio de informações tanto com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como com a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Com a primeira, poderia realizar troca de informações sobre o registro de novos medicamentos e produtos para saúde, enquanto com a segunda, sobre as demandas referentes a novos procedimentos na área de saúde. Fabricantes de tecnologias, organizações de profissionais da área da saúde e serviços de saúde no país também poderiam ser contatados para auxiliar no processo de identificação, fornecendo informações sobre tecnologias novas e emergentes para o SRH brasileiro.

Seleção e priorização de tecnologias

Outro ponto crucial no processo de rastreamento do horizonte é a etapa de seleção e priorização das tecnologias a serem avaliadas, uma vez que a quantidade de tecnologias novas e emergentes rastreadas no horizonte tecnológico pode ser imensa. Dessa maneira, torna-se fundamental adotar um processo de seleção inicial (filtro) e de priorização, para que alguma tecnologia relevante não passe despercebida e para que não sejam selecionadas tecnologias irrelevantes, cuja análise representaria um desperdício de recursos. Nesse sentido, uma das principais discussões apresentadas é a de como utilizar critérios objetivos, de maneira a diminuir a subjetividade do processo (DOUW e VONDELING, 2006; WILD e LANGER, 2008).

DOUW e VONDELING (2006) sugerem a utilização de especialistas no processo de filtro. Para a etapa de priorização, no entanto, apesar da grande maioria dos SRHs informar que utiliza os critérios para priorização sugeridos pela EuroScan, o processo não tem sido transparente, o que tem limitado a identificação dos critérios que realmente tem influenciado a priorização das tecnologias, e a avaliação de quanto cada critério contribuiu para uma decisão específica. De maneira geral, observou-se que esse processo está relacionado à realidade do país no qual se encontra o SRH. Dessa maneira, dependendo da conjuntura, a questão orçamentária pode possuir um peso maior em um país, enquanto em outro, o acesso a tecnologias cada vez mais modernas

pode ser um dos objetivos da política de saúde pública (DOUW e VONDELING, 2006).

Com base nessas incertezas, sugere-se que inicialmente sejam adotados os já citados critérios propostos pela EuroScan para as etapas de filtro e priorização. Posteriormente, propõe-se a realização de um debate, com a participação dos atores envolvidos na questão da avaliação e incorporação de tecnologias em saúde, com os objetivos de analisar criticamente a aplicabilidade de cada um dos critérios à realidade brasileira e de atribuir pesos a cada um, de maneira que, ao final do processo, ficasse claro quais critérios seriam decisivos na seleção de uma tecnologia em detrimento de outras. Em suma, é necessário que os critérios estejam explícitos, para garantir que a seleção das tecnologias seja um processo transparente, que não deixe dúvidas a respeito da credibilidade do SRH.

Avaliação e monitoramento de tecnologias

O papel de um SRH é o de sempre basear seu trabalho na melhor evidência disponível e atuar de maneira transparente, explicitando ao máximo a metodologia adotada no processo de trabalho.

A estrutura central do SRH no Brasil poderia estar vinculada a uma instituição de pesquisa, que trocava informações com os outros atores envolvidos e identificaria as tecnologias novas e emergentes a serem avaliadas. As avaliações das tecnologias poderiam ser realizadas dentro do próprio SRH e, nos casos nos quais o sistema não tivesse competência para realizar a avaliação (por exemplo, caso não possua o conhecimento necessário para avaliar a tecnologia ou caso o grau de detalhamento seja incompatível com sua capacidade), o Ministério da Saúde poderia solicitar a outros grupos de pesquisa, por meio de edital, que realizasse a avaliação. O ponto crítico dessa proposta seria o prazo de execução, pois o processo licitatório adicionado ao prazo de execução propriamente dito, provavelmente implicaria em um tempo maior que o desejado e a resposta à questão não seria dada em tempo hábil. Para evitar essa situação, poderia haver um financiamento específico para essa atividade, de maneira a garantir que o SRH tenha recursos suficientes para que a avaliação inicial das tecnologias seja realizada pela própria instituição e que assim a informação seja fornecida ao público alvo em tempo hábil.

As tecnologias em saúde podem sofrer alterações quanto a suas indicações e usos, que ocorrem geralmente para melhorar os desfechos associados à tecnologia ou para reduzir custos, mas que podem também invalidar os resultados de avaliações prévias. Dessa maneira, considerando a quantidade limitada de informações existentes no momento da primeira avaliação e a dinâmica das mudanças tecnológicas, haverá a necessidade de realizar novas avaliações de determinadas tecnologias. O monitoramento deve ser um processo constante, o que implica na revisão periódica das evidências disponíveis sobre as tecnologias. Assim, é preciso ter uma equipe que possa realizar essa atividade, sem detrimento das demais atribuições de um SRH, bem como seria preciso analisar criticamente quais seriam as tecnologias a serem re-avaliadas, de maneira a não desperdiçar recursos em avaliações que não alterariam a curva provável da incorporação da tecnologia.

Se por um lado há a necessidade de vincular o sistema de MHT à estrutura do governo, por outro é preciso avaliar a possibilidade de utilização da via política para influenciar a tomada de decisão no processo de avaliação e incorporação de novas tecnologias. Trata-se de assunto delicado, pois apesar de existir a possibilidade da utilização dessa via para atender a interesses escusos, que não a melhoria do sistema de saúde do país, há pouco que se possa fazer para evitar esse tipo de influência. O papel de um sistema de MHT nessa perspectiva é o de sempre basear seu trabalho na melhor evidência disponível e atuar de maneira transparente, explicitando ao máximo a metodologia adotada no processo de trabalho.

Disseminação de informações

O momento no qual ocorre a disseminação de informações pelo SRH deve apresentar certa flexibilidade, pois haverá situações nas quais, por exemplo, os tomadores de decisão necessitarão urgentemente de determinadas informações. Além disso, para que haja credibilidade das informações disseminadas, é preciso que as instituições declarem sua independência com relação a influências comerciais ou provenientes da indústria (WILD e LANGER, 2008; MURPHY et al, 2007).

No SRH a ser estabelecido no Brasil, as informações produzidas devem ser difundidas em curto prazo em diferentes versões, correspondentes aos atores-chave em cada caso, e enviadas em papel para tais atores; podem também ser apresentadas em

eventos relevantes. Além disso, contatos para a divulgação das informações podem ser provenientes das instituições governamentais, tais como o Ministério da Saúde, a ANS, a ANVISA e o Cnpq, que já possuem listas de e-mails cadastrados para os quais poderão ser encaminhados os relatórios produzidos pelo SRH. Os relatórios também podem ser disponibilizados em sítios eletrônicos na internet, inicialmente no da Rebrats, que já disponibiliza em seu sítio eletrônico (<http://200.214.130.94/rebrats/index.html>) publicações de órgãos governamentais, tal como o Boletim Brasileiro de Avaliação de Novas Tecnologias (BRATS), e visa publicar trabalhos de pesquisadores que atuam na área de ATS no Brasil. É importante ressaltar que o SRH deve possuir um método para avaliar o impacto e revisar a estratégia de disseminação adotada.

Vale lembrar que é necessário que o sistema de saúde esteja preparado para utilizar informações dessa natureza e que exista uma relação próxima do SRH com os formuladores de políticas (HAILEY et al, 2001).

Desafios e Pontos Críticos

Muitos desafios e pontos críticos foram identificados no processo de monitoramento do horizonte tecnológico. Assim, para o desenvolvimento de um SRH no Brasil, diferentes atores, especialmente os do âmbito governamental, deverão articular-se com o objetivo de discutir e estabelecer as diretrizes para sua criação. Não bastará simplesmente criar um sistema, sem definir exatamente qual será seu papel e de que maneira os relatórios por ele produzidos serão utilizados no processo de tomada de decisão. Para tanto, é fundamental basear-se e buscar apoio nas experiências internacionais, especialmente as dos sistemas que compõem a EuroScan.

Espera-se que as informações produzidas pelo SRH brasileiro sejam integralmente assimiladas e utilizadas na formulação de políticas e no processo de tomada de decisão dentro do sistema de saúde. Para atingir esse objetivo, a CITEC poderia gerenciar o processo de incorporação das tecnologias articulando, formalmente, as atividades de rastreamento, registro, designação, financiamento e elaboração de diretrizes clínicas. Isso implicaria na articulação política intra e interinstitucional entre ANVISA, ANS e SAS, para a elaboração de uma efetiva política de incorporação baseada em evidência.

Um dos desafios a serem superados na criação do sistema de MHT diz respeito à avaliação do impacto de suas atividades no sistema de saúde.. Essa avaliação deve ser realizada alguns anos após sua criação, utilizando protocolo previamente elaborado. Esse ponto é colocado como desafio pois, dentre as atividades atualmente desenvolvidas no âmbito do Governo na área de ATS, não se observa a prática de realização de avaliação de seu impacto. A EuroScan reconhece as dificuldades em realizar essa avaliação, uma vez que existem muitos fatores externos que podem influenciar o ciclo de vida de uma tecnologia após seu lançamento no mercado (SIMPSON et al, 2009).

Sugere-se a realização pelo MS de um Seminário inicial cujos objetivos principais seriam o de nivelar o conhecimento a respeito do tema entre os diferentes atores envolvidos com a saúde no Brasil e estabelecer contatos e firmar cooperações com outros SRHs. Para tanto, seriam convidados representantes de instituições que compõem a EuroScan, que poderiam relatar como se deu o processo de estabelecimento do MHT em seus países, bem como os principais nós críticos e dificuldades encontrados. Posteriormente, então, passariam a ser considerados as diferentes etapas propostas pela EuroScan para o estabelecimento de um MHT, levando em conta os subsídios acima explicitados com relação ao Brasil.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMA Division of Drugs and Toxicology: Drug Evaluations Annual 1995, American Medical Association, Chicago, IL, 1995.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de medicamentos cujos preços estão em conformidade com a legislação da CMED. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/index.htm>. Acesso em 16 Ago 2009.

Baker VL & Jaffe RB: Clinical uses of antiestrogens. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 51:45-59.

Bandeira F e Carvalho EF. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. *Rev. bras. epidemiol.* [online]. 2007, vol.10, n.1 [citado 2009-08-22], pp. 86-98. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2007000100010&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1415-790X. doi: 10.1590/S1415-790X2007000100010.

Banta HD, Geljins A. An early system for the identification and assessment of future health care technology. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1998; 14:4, 607-612.

Barbieri RL. Disorders of the Reproductive Cycle in Women. In: Humes DH. *Kelley's Textbook of Internal Medicine*. 4º Edição. Lippincott Williams & Wilkin; 2000.

Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006 ;355(2):125-37.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.

Bishop JE & Norman AW: Studies on calciferol metabolism: metabolism of 25-hydroxy-vitamin D3 by the chicken embryo. *Arch Biochem Biophys* 1975; 167(2):769-773.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.

Body JJ: Clinical research update: zoledronate. *Cancer* 1997; 80(8):1699-1701.

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2149-57.

Brasil. Resolução RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 out. 2005.

Brasil. Portaria nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006. Institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. Diário Oficial da União, pg. 143, Seção 1, Brasília, DF, 28 dez. 2006.

Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9):1453-60.

Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(3).

Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002a;23(4):508-16.

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002b;23(4):540-51.

Cummings SR. Are patients with hip fractures more osteoporotic? *Am J Med* 1985; 78: 487-94.

Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002 Maio 18;359(9319):1761-7.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995 Mar 23;332(12):767-73.

Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, Meunier PJ, Bréart G. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; Jul. 20, 348(9021):145-9.

Douw K, Vondeling H, Eskildsen D, Simpson S. Use of the Internet in scanning the horizon for new and emerging health technologies: a survey of agencies involved in horizon scanning. *Journal of Medical Internet Research* 2003; Jan-Mar; 5(1): e6.

Douw K, Vondeling H, Sørensen J, Jørgensen T, Sigmund H. "The future should not take us by surprise": Preparation of an early warning system in Denmark. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2004; Vol 20(3) pp 342-350.

Douw K, Vondeling H. Selection of new health technologies for assessment aimed at informing decision making: A survey among horizon scanning systems. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2006; 22:2, 177-183.

Draper MW, Flowers DE, Neild JA, et al: Antiestrogenic properties of raloxifene. *Pharmacology* 1995; 50:209-217.

DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.

EMEA. - European Medicines Agency. Protelos - Scientific discussion. 2004. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>. Acesso em: 15 Jan 2009.

EuroScan - The International Information Network on New and Changing Health Technologies. Disponível em: <http://www.euroscan.bham.ac.uk/>. Acesso em 28 nov. 2008.

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90 (18):1371-88.

Frazão P e Naveira M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. *Rev. bras. epidemiol.* [online]. 2006, vol.9, n.2 [citado 2009-08-22], pp. 206-214 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2006000200007&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 1415-790X. doi: 10.1590/S1415-790X2006000200007.

Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90(3):1583-7.

Gandini JA, Barione SF, Souza AE. A Judicialização do Direito à Saúde: a obtenção de atendimento médico, medicamentos e insumos terapêuticos por via judicial: critérios e experiências. *BDJur*, Brasília, DF, 24 mar. 2008. Disponível em: <<http://bdjur.stj.gov.br/dspace/handle/2011/16694>>.

Garnero P, Hauser E, Chapuy MC, et al. Markers of bone turnover predict hip fractures in elderly women. *J Bone Min Res* 1996; 11:1531-38.

Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1526-36.

Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EG, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 143-8.

Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9471):1621-8.

Hailey D, Topfer LA, Wills F. Providing information on emerging health technologies to provincial decision makers: a pilot project. *Health Policy* 2001 Out.; 58(1):15-26.

Hansen M, Overgaard K, Riis B, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991; 303: 961-64.

Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird LE, et al. *Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird LE, et al: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th. New York, NY, 1996.

Hendy GN, Barling PM, & O'Riordan JLH: Immunological properties of a synthetic 1-34 fragment of human parathyroid hormone. *J Endocrinology* 1974; 63(Suppl):26P-27P.

- Henry HL & Norman AW: Studies on calciferol metabolism: IX. Renal 25-hydroxy-vitamin D3-1-hydroxylase: involvement of cytochrome P-450 and other properties. *J Biol Chem* 1974; 249(23):7529-7535.
- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38(6):922-8.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83.
- Jordan VC: "Studies on the estrogen receptor in breast cancer" - 20 years as a target for the treatment and prevention of cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36:267-285.
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1929-36.
- Kim SH, Lim SK, Hahn JS. Effect of pamidronate on new vertebral fractures and bone mineral density in patients with malignant lymphoma receiving chemotherapy. *The American journal of medicine* 2004;116(8):524-8.
- Krauss LS. Subprojeto – Implementação de Atividades de Avaliação de Novas Tecnologias em Serviços de Saúde – Densitometria Óssea e Hormonioterapia de Reposição na Osteoporose Pós-Menopausa. Relatório Final; 2000. Mimeo.
- Krauss LS. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciência & Saúde Coletiva* 2003a; 8(2): 501-520.
- Krauss LS. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cad. Saúde Pública* 2003b; 19(4): 987-1003.
- Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA; AMG 162 Bone Loss Study Group. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22(12):1832-41.
- Lipsitz LA. Clinical Physiology of Aging. In: Humes DH. *Kelley's Textbook of Internal Medicine*. 4ª Edição. Lippincott Williams & Wilkin; 2000.
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay R, Wahner H, Dunn W. Prevalence of low femoral bone in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-68.
- Loose-Mitchell DS, Stancel GM. Estrogênios e progestogênios. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman: as Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª Edição. McGraw-Hill Brasil; 2003. p. 1201-1229.
- MacLean C, Alexander A, Carter J, Chen S, Desai SB, Grossman J, Maglione M, McMahon M, McNamara M, Mojica W, Newberry S, Ranganath V, Suttorp M, Timmer M, Tringale C, Valentine D, Zhou A. Comparative Effectiveness of Treatments To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis. Comparative Effectiveness Review No. 12. (Prepared by Southern California/RAND Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0003).

Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2007. Disponível em: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Marcus EN. Principles of Women's Medicine. In: Humes DH. Kelley's Textbook of Internal Medicine. 4ª Edição. Lippincott Williams & Wilkin; 2000.

Marcus R. Fármacos que afetam a calcificação e a renovação óssea. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: as Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª Edição. Cidade: McGraw-Hill Brasil; 2003. p. 1291-1312.

Marques SB, Dallari SG. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 41, n. 1, fev. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000100014&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 06 fev. 2009.

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312: 1254-59.

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):821-31.

Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.

Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone. 2008 Aug;43(2):222-9.

Morrison A. Horizon scanning with an ear to the ground. Health Technology Assessment International. 2009.

Murphy K, Packer C, Stevens A, Simpson S. Effective early warning systems for new and emerging health technologies: developing an evaluation framework and an assessment of current systems. Int J Technol Assess Health Care 2007; 23(3):324-30.

Neer RM, Tregear GW, & Potts JT Jr: Renal effects of native parathyroid hormone and synthetic biologically active fragments in pseudohypoparathyroidism and hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1977; 38:420-423.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344(19):1434-1441.

NHANES - National Health and Nutritional Examination Survey. NHANES Data Brief. Osteoporosis. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/databriefs/osteoporosis.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2009.

NOF – National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, 2008.

OMS – Organização Mundial da Saúde. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care level. Summary Meeting Report. Bélgica, 2004.

OMS – Organização Mundial da Saúde. FRAX – WHO Fracture Risk Assessment Tool. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. Disponível em: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>. Acesso em: 13 jan. 2009.

NHSC - National Horizon Scanning Centre. Denosumab for the prevention and treatment of osteoporosis. Abril 2008. Disponível em: <http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/index.shtml>. Acesso em 06 Maio 2008.

NHSC - National Horizon Scanning Centre. Zoledronic Acid (Aclasta) – once yearly treatment for post-menopausal osteoporosis. Dezembro 2006. Disponível em: <http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/index.shtml>. Acesso em 06 Maio 2008.

Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16(5):468-74.

Pierides AM: Pharmacology and therapeutic use of vitamin D and its analogues. *Drugs* 1981; 21(4):241-256.

Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330(7498):1003.

Potts JT Jr: Chemistry and physiology of parathyroid hormone. *Clin Endocrinol* 1976; 5(Suppl):307s-315s.

Poulin R, Merand Y, Poirier D, et al: Antiestrogenic properties of keoxifene, trans-4-hydroxytamoxifen, and ICI 164384, a new steroidal antiestrogen, in ZR-75-1 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 14:65-76.

Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166(8):869-75.

Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 Sep 16;149(6):404-15.

Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:31-48.

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346(9):653-61.

Riggs BL, Melton LJ III: Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983; 75: 899-901.

Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III: A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763–773.

Rosenblatt M, Segre GV, Tregear GW, et al: Human parathyroid hormone: synthesis and chemical, biological, and immunological evaluation of the carboxyl-terminal region. *Endocrinology* 1978; 103:978-984.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.

Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, et al: Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91:2004-2011.

Sato Y, Kanoko T, Satoh K, et al. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2005a;165(15):1737-42.

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology* 2005b;64(5):811-6.

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 2005c;165(15):1743-8.

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Alendronate and vitamin D2 for prevention of hip fracture in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord* 2006.

Simpson S, Hyde C, Cook A, Packer C, Stevens A. Assessing the accuracy of forecasting: applying standard diagnostic assessment tools to a health technology early warning system. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2004; 20(3), 381-384.

Simpson S, Packer C, Carlsson P, Sanders JM, Ibarluzea IG, Fay AF, Norderhaug I. Early identification and assessment of new and emerging health technologies: actions, progress, and the future direction of an international collaboration--EuroScan. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(4):518-25.

Simpson S., Hiller J., Gutierrez-Ibarluzea I., Kearney B., Norderhaug I., Fay AF., Packer C., Asua J., Benguria G., Blanchard S., Blozik E., Bonnevie BM., Clifford T., Eckerlund I., Galnares L., Groeneveld K., Hae Lee Robin S., Hakak N., Husereau D., Ibargoyen N., Kaila M., Künzli C., Llanos A., Luengo S., Morrison A., Mundy L., Tal O., Wallgren L., Wallin J. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies. 2009. EuroScan. Birmingham.

Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1013-22.

Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9(22):1-160.

Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007;11(4). Disponível em <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1104.pdf>.

Sturdee DW. *The facts of hormone therapy for menopausal women*. 1º Edição. Londres: The Parthenon Publishing Group; 2004.

Theiler R, Bischoff H, Tyndall A, et al: Elevated PTH levels in hypovitaminosis D are more rapidly suppressed by the administration of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ than by vitamin D₃. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68(1):36-41.

Unakami H, Furukawa Y, Sohn HE, et al: Stimulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production by parathyroid hormone and dibutyryl 3',5'-cyclic AMP in normal subjects, hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Tohoku J Exp Med* 1982; 138:167-175.

US Preventive Services Task Force Quality Rating Criteria. Appendix D. Study Quality Criteria. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hsevidsyn&part=A47917>. Acesso em 15 Out 2009.

Wild C, Langer T. Emerging health technologies: informing and supporting health policy early. *Health Policy* 2008; Ago., 87(2):160-71.

Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, et al: Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 beta-estradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273:1222-1225.

APÊNDICES

PROTOCOLO DE ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS DE NOVAS TECNOLOGIAS

Objetivo – Avaliar o benefício potencial do uso de novos antiosteoporóticos na mudança da DMO ou na prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa.

1. Objetivo do estudo

2. Tecnologia

Descrição da nova tecnologia (classe, mecanismo de ação, etc).

3. Metodologia

3.1 Desenho dos estudos

- Ensaios Clínicos Randomizados controlados, duplo-cegos.
- Método de randomização detalhado.
- Descrição do processo de cegamento realizado no estudo.
- Local de realização do estudo.

3.2 Caracterização da população

- Tamanho da amostra e onde foram recrutados os participantes.
- Idade média dos pacientes.
- Tempo de acompanhamento.
- Avaliar a tabela pós-randomização, observando se apresenta os fatores prognósticos mais relevantes, quais sejam: função neuromuscular, função visual, DMO, idade, história de fratura prévia, uso de certos medicamentos (ansiolíticos, benzodiazepínicos).

3.3 Desfechos

- Desfecho primário: medida da DMO.
- Desfechos secundários: descrição de eventos adversos e de efeitos colaterais.

4. Critérios de inclusão e exclusão

- Descrição clara dos critérios de inclusão e exclusão adotados.
- Avaliar os possíveis vieses relacionados aos critérios de inclusão e exclusão adotados, considerando os fatores prognósticos da fratura de fêmur; o uso prévio de outros antiosteoporóticos; e os sítios de fraturas prévias.

5. Esquema de tratamento

- Descrição das intervenções, posologia, tempo de tratamento.
- Descrição detalhada das co-intervenções.

6. Tempo de acompanhamento

- Descrição detalhada da forma de acompanhamento.
- Período de acompanhamento adequado para avaliação do desfecho.

7. Tipo de análise

- Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos estudados.
- Intervalo de confiança; P valor; testes estatísticos.
- Análise estatística por intenção de tratar.
- Planejamento de análise de subgrupo.

8. Resultados

8.1 Perdas do estudo

- Mecanismos adotados para evitar perdas.
- Percentual de perdas.

- Número de participantes acompanhadas até o final do estudo.
- Descrição do motivo das perdas.
- Pacientes foram excluídos do estudo após a randomização? Por quê?
- No caso de óbito, verificar a causa.

8.2 Desfechos

- Eficácia do antiosteoporótico na medida da DMO ou na prevenção de fratura.
- Taxas de adesão e aderência ao tratamento observadas.
- Efeito das co-intervenções no desfecho primário, se for o caso.
- Foi realizada análise de subgrupo? Quais as variáveis consideradas nestas análises? Alterou significativamente os resultados? O número de participantes em cada subgrupo permite significância estatística?

8.3 Eventos adversos e efeitos colaterais

- Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento.
- Principais efeitos colaterais esperados.

9. Aspectos éticos

- Controle externo.
- Explicação dos conflitos de interesse.
- Explicação das fontes de financiamento.}}