

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA
DEPARTAMENTO DE PLANEJAMENTO E GESTÃO DE SISTEMAS E
SERVIÇOS DE SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL DE GESTÃO DE AVALIAÇÃO DE
TECNOLOGIAS DE SAÚDE

Dissertação de mestrado

**AVALIAÇÃO DE ALTERNATIVAS E DELINEAMENTO DE ESTRATÉGIAS
PARA A GESTÃO DA INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS ASSOCIADAS
À PREVENÇÃO SECUNDÁRIA E AO TRATAMENTO DA
FRATURA DE FÊMUR OSTEOPORÓTICA
EM MULHERES**

MARIA DOLORES SANTOS DA PURIFICAÇÃO NOGUEIRA

Dissertação apresentada à
Escola Nacional de Saúde Pública
Sérgio Arouca, como exigência parcial para a
obtenção do Título de Mestre
em Saúde Pública

Orientadora: Prof.^a Dra. Letícia Krauss Silva.

Rio de Janeiro, novembro de 2009

FICHA CATALOGRÁFICA

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, que, mesmo diante das muitas dificuldades sociais e financeiras, valorizaram a educação e me incentivam em todas as fases da minha vida acadêmica. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor Jesus pela sua salvação, pela constante presença na minha vida e pelo conforto nas horas de dificuldades durante esses meses de mestrado.

Ao meu marido Wilkem, que amo muito, pelo incentivo e dedicação e por ter me apoiado integralmente durante esse período.

Aos meus pais, Edésio e Ana M^a, pelos princípios que me transmitiram e educação que me concederam.

À Eliane, Edleusa, Liliane, Rosa, Doglas, Léo, Luis, Artur e Pedro pela compreensão e constante incentivo.

Aos irmãos da igreja pelas orações e apoio

Aos meus colegas de mestrado pelo incentivo, em especial à Cleonice, Suzana e Lourdes, que me ensinaram bastante durante os meses de convivência.

À professora Letícia pela proposta e orientação desse trabalho.

À Renata, Jussara, Wellington e à toda a equipe da ENSP envolvida nesse mestrado pela paciência e orientação.

À Mariane e Camila pelas orientações e disponibilidade de ajudar em pontos específicos desse trabalho.

RESUMO

Trata-se de uma avaliação tecnológica parcial da prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica, através de screening com densitometria óssea e drogas antiosteoporóticas, comparada com a alternativa expectante, com relação a mulheres de 65 anos ou mais; essas alternativas foram complementadas ou por cuidado regular, corrente no SUS, ou pela atenção dispensada no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia – INTO, considerada de excelência, incluindo, de rotina, o cuidado reabilitativo hospitalar e domiciliar. Mais que selecionar as alternativas mais efetivas para a gestão da atenção ao problema fratura osteoporótica de fêmur, o estudo teve a finalidade de fornecer subsídios para a condução de análises subseqüentes de custo-efetividade e de custo-utilidade.

Duas análises de decisão, complementares, foram elaboradas para desenvolver o estudo; elas foram baseadas em um modelo subjacente da história clínica da fratura osteoporótica de fêmur. A 1ª análise de decisão focalizou alternativas de prevenção secundária _ rastreamento da osteoporose, com tecnologia de densitometria óssea, e administração de antiosteoporótico ou, apenas, o uso de cálcio e vitamina D_ versus a alternativa expectante, tendo como desfecho fraturas de fêmur. A segunda análise de decisão abrangeu a alternativa antiosteoporótica mais efetiva, segundo a análise anterior, e a alternativa expectante, ambas complementadas ou por cuidado regular, corrente no SUS, ou pela atenção dispensada no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia – INTO, nos casos de fraturas de fêmur, tendo como desfechos vidas salvas e anos de vida ganhos.

As árvores de decisão foram preenchidas com valores sugeridos pela melhor evidência disponível. Especificamente, a comparação dos efeitos dos antiosteoporóticos avaliados teve por base os resultados de ensaios clínicos bem desenhados. Dados do SIH- SUS foram utilizados para a estimativa relativa à atenção regular no SUS; dados de pacientes do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia – INTO foram obtidos a partir de estudo prospectivo específico conduzido naquele serviço.

O presente estudo não mostrou diferença na efetividade dos diferentes antiosteoporóticos avaliados em termos de fraturas evitadas. A maioria dos poucos estudos existentes apresenta limitações metodológicas, havendo necessidade de mais avaliação desses medicamentos para se conhecer o real benefício do uso dos mesmos, principalmente, no longo prazo.

Os resultados do presente trabalho indicam que as medidas de prevenção

secundária de fraturas osteoporóticas são pouco efetivas, acrescentando um pequeno número de anos de vida ganhos à alternativa expectante. Não é possível afirmar que a prevenção secundária deve ser indicada para implementação e difusão no sistema de saúde público brasileiro. Para isso, é necessária a condução de análises de custo-efetividade e de custo-utilidade, levando em conta as alternativas comparadas até a fase terapêutica e reabilitadora.

Em termos de vidas salvas e anos de vida ganhos, os serviços do SUS em geral mostraram melhores resultados do que o INTO para a taxa geral de letalidade hospitalar e para as taxas de letalidade segundo sexo, faixa etária e tipo de fratura. No entanto, esses resultados, provavelmente, não refletem diferenças de efetividade técnica, considerando que o INTO é um centro de excelência do SUS e centro de referência em traumatologia, que compreende procedimentos eficazes de reabilitação, em nível hospitalar e doméstico, de rotina, o que é infrequente no SUS em geral.

Para melhor comparar a efetividade técnica do SUS e do INTO é imprescindível uma análise da estrutura de risco dos respectivos pacientes e o correspondente ajuste, o que não foi possível, dado a limitação dos dados disponíveis no SIH-SUS. Também, para melhor comparar as alternativas de prevenção secundária e expectante, dos pontos de vista do SUS e da sociedade, é necessária a condução de análises de custo-efetividade e de custo-utilidade, considerando a avaliação da efetividade com o ajuste de risco, de forma a subsidiar o gestor do SUS quanto à melhor alternativa, daqueles pontos de vista, na tomada de decisão quanto à oportunidade do uso de recursos escassos na melhoria da efetividade técnica e eficiência do SUS em relação ao problema fratura de fêmur osteoporótica.

Palavras-chave: fratura de fêmur, osteoporose, prevenção secundária, efetividade, antiosteoporótico

ABSTRACT

The present study constitutes a partial health technology assessment of secondary prevention of osteoporotic hip fractures through screening, composed by bone densitometry and antiosteoporotic drugs, compared with the expectant alternative, regarding women ≥ 65 year old; those alternatives were complemented by either average care or special care for the corresponding hip fractures. Other than selecting the most effective strategies for the management of the problem osteoporotic hip fractures, the present study had the purpose of providing information to conduct cost-effectiveness and cost-utility analyses.

Two decision analyses were elaborated to carry out the study; they were based on a previously designed subjacent model of the clinical history of osteoporotic fractures. The first decision analysis focused on the screening composed by bone densitometry and antiosteoporotic drugs compared with the expectant alternative. The second decision analysis encompassed the most effective secondary prevention strategy, according to the first analysis, and the expectant strategy, both alternatives complemented by either average care or special care (National Institute of Traumatology and Orthopedics) for the corresponding hip fractures.

Decision tree figures were filled in using the best evidence available. Specifically, the comparison of the effects of antiosteoporotic drugs was carried out through the analysis of the evidence produced by well designed trials; Brazilian Hospital Information System- SIH/SUS databases as well as clinical data produced by a prospective study conducted at the National Institute of Traumatology and Orthopedics were used to provide the figures related to hip fractures care.

The first decision analysis suggests that secondary prevention measures have low effectiveness in preventing hip fractures as compared to the expectant alternative. The second decision analysis showed low effectiveness of secondary preventive technologies in terms of saved lives and years of live saved. In order to recommend or not the implementation and dissemination of the most favorable screening alternative in the Brazilian public health system, it is essential to conduct a cost-effectiveness analysis.

The study showed that the average overall hospital mortality rates as well as the average hospital mortality according to sex and according to age strata at the Brazilian public Health System were lower than those observed at the National Institute. However, these results do not probably reflect differences in effectiveness of hospital plus rehabilitative care as many other powerful prognostic factors, such as interval time

between fracture and hospital admission, as well as comorbidities, were not taken into account to adjust the outcomes because they are not registered by the Brazilian Hospital Information System- SIH/SUS.

Keywords: hip fracture, osteoporosis, secondary prevention, effectiveness, treatment.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	18
2 – INFLUÊNCIAS DO ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO.....	21
3 – TECIDO ÓSSEO: COMPOSIÇÃO, FUNÇÃO E METABOLISMO	23
4 – FATORES RELACIONADOS AO PROBLEMA DA OSTEOPOROSE.....	33
4.1 – Osteoporose	33
4.2 – Medida da Densidade Mineral Óssea	34
4.3 – Prevalência da Osteoporose e Incidência da Fratura de Fêmur Osteoporótica	39
4.4 – Fatores de Risco para Fratura de Fêmur Osteoporótica	42
4.5 – Promoção da Saúde com Enfoque na Osteoporose e Fratura de Fêmur.....	46
4.6 – Tratamento da Osteoporose e Prevenção da Fratura	48
4.7 – Tratamento da Fratura de Fêmur Osteoporótica.....	49
5 – OBJETIVOS	51
5.1 – Objetivo Geral	51
5.2 – Objetivos Específicos	51
6 – METODOLOGIA.....	52
6.1 – Modelo Subjacente à Análise de Decisão.....	52
6.2 – Racional da Análise de Decisão	56
6.3 – Dados para Análise de Decisão	61
7 – RESULTADOS	67
7.1 – Primeiro Recorte:.....	67
7.2 – Segundo Recorte:.....	90
8 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	116
8.1 – Análise de sensibilidade para o primeiro recorte.....	116
8.1 – Análise de sensibilidade para o segundo recorte.....	117
9 – DISCUSSÃO	118
10 – CONCLUSÃO.....	131
10 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
13 - ANEXOS.....	146

LISTA DE SIGLAS

ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde

DMO – Densidade Mineral óssea

DXA – Absorimetria com Raio-X de Dupla Intensidade

FFO – Fratura de Fêmur Osteoporótica

INTO – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

IC – Intervalo de Confiança

QALY – Quality Adjusted Life Years (Anos de Vida Ajustados por Qualidade)

RR – Risco Relativo

SIH – Sistema de Informação Hospitalar

SUS – Sistema Único de Saúde

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Reguladores locais e sistêmicos do metabolismo ósseo.....	32
Quadro 2 – Definição de osteoporose pela Organização Mundial de Saúde.....	35
Quadro 3 - Sumário dos achados dos estudos avaliados	83
Quadro 4 - Resumo da eficácia dos medicamentos avaliados e taxas de aderência.....	86
Quadro 5- Resumo dos dados de interesse para análise de decisão – recorte II.....	108
Quadro 6 - Cálculo da efetividade em anos de vida ganhos, considerando a alternativa de prevenção secundária, de mulheres fraturadas atendidas no INTO e no SUS em geral	112
Quadro 7- Cálculo da efetividade em anos de vida ganhos, considerando a alternativa tradicional, de mulheres fraturadas atendidas no INTO e no SUS em geral.....	113

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da História Natural da Doença (HND)	53
Figura 2 – Árvore de decisão preliminar 1 - Tecnologias de Prevenção Secundária: rastreamento seguido de uso de antiosteoporóticos versus não intervenção na história natural de doença	55
Figura 3 – Árvore de decisão preliminar 2 - Tratamento da FFO no SUS e no INTO ..	56
Figura 4 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do alendronato.....	68
Figura 5 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do Risedronato	71
Figura 6 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do Ranelato de Estrôncio	75
Figura 7 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do Ácido Zoledrônico ...	77
Figura 8 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do Cálcio e Vitamina D.	80
Figura 9 - Árvore de decisão – recorte I: alternativas de prevenção secundária	89
Figura 10 - Árvore de decisão – recorte II: tratamento da fratura de fêmur osteoporótica no SUS e no INTO/medida de prevenção secundária	109
Figura 11 – Árvore de decisão – recorte II: tratamento da fratura de fêmur osteoporótica no SUS e no INTO/alternativa tradicional	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Acurácia prognóstica da medida de DMO por DXA para fraturas de fêmur para uma população hipotética de 1000 mulheres com idade ≥ 65 anos.....	87
Tabela 2 - Frequência de internação por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos para FFO no SUS no ano de 2007	91
Tabela 3 – Tipo de saída hospitalar por faixa etária e por tipo de fratura de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007.....	93
Tabela 4 – Tempo de permanência hospitalar de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007	94
Tabela 5 –Procedimentos realizados em mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007	96
Tabela 6 – Frequência de internação por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008	101
Tabela 7 – Mortalidade intra-hospitalar por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008.....	102
Tabela 8 – Tipo de saída hospitalar, por tipo de fratura e por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008.....	104
Tabela 9 – Tempo de permanência hospitalar de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008.....	105
Tabela 10 – Expectativa de sobrevida da população de brasileira do sexo feminino por idade – 2007	111

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – - Frequência de internação por tipo de fratura de mulheres com idade \geq 65 anos atendidas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007.....	91
Gráfico 2 – Frequência de internação no SUS por faixa etária e por tipo de fratura de mulheres com idade \geq 65 anos para tratamento de FFO no SUS no ano de 2007	92
Gráfico 3 – Mortalidade intra-hospitalar por faixa etária de mulheres com idade \geq 65 anos internadas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007	93
Gráfico 4 – Mortalidade intra-hospitalar por faixa etária e por tipo de fratura de mulheres com idade \geq 65 anos internadas no SUS no ano de 2007 para tratamento de fratura proximal de fêmur.....	94
Gráfico 5 – Tipo de tratamento e mortalidade intra-hospitalar de mulheres com idade \geq 65 anos internadas no SUS para tratamento da FFO no ano de 2007	97
Gráfico 6 – Percentual de internações no SUS por FFO em mulheres com idade \geq 65 anos no ano de 2007 por região	98
Gráfico 7 – Mortalidade intra-hospitalar de mulheres com idade \geq 65 anos internadas no SUS no ano de 2007 para tratamento de FFO por região.....	98
Gráfico 8 – Frequência de fratura de colo de fêmur e transtrocanterica em mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento no SUS no ano de 2007.....	99
Gráfico 9 – Tipo de tratamento e mortalidade intra-hospitalar por tipo de tratamento de mulheres com idade \geq 65 anos internadas no SUS.....	100
Gráfico 10 - Tipo de fratura de fêmur em mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento no INTO entre junho/2007 e junho/2008	101
Gráfico 11- Frequência de internação por tipo de fratura e por faixa etária de mulheres com idade \geq 65 anos para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008	102
Gráfico 12 – Mortalidade intra-hospitalar por faixa etária de mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008.....	103
Gráfico 13 – Mortalidade até 3 meses pós-fratura por faixa etária de mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008.....	104
Gráfico 14 – Mortalidade intra-hospitalar por tipo de fratura e por faixa etária de mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO	

entre junho/2007 e junho 2008	105
Gráfico15- Frequência de internação por tipo de procedimento de mulheres com idade \geq 65 anos para tratamento de fratura proximal de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008.....	106
Gráfico 16 – Tipo de tratamento e mortalidade intra-hospitalar de mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008	107
Gráfico 17 – Tipo de tratamento e mortalidade de até três meses pós fratura de mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008.....	107

LISTA DE ANEXOS

Anexo A - Estratégia de busca de revisão sistemática, metanálise e ensaios clínicos randomizados de estudos que avaliem a eficácia dos anti-osteoporóticos indicados para a prevenção de fratura de fêmur.	146
Anexo B - Protocolo para análise de revisões sistemáticas e metanálise sobre os antiosteoporóticos indicados para a prevenção de fratura de fêmur.....	147
Anexo C - Protocolo de análise de ensaios clínicos – análise de evidências sobre intervenções terapêuticas para prevenção de fratura de fêmur.....	149
Anexo D - Resultados das buscas no Medline	151

EPÍGRAFE

“...Porque o temor do Senhor é o princípio do saber...” (PV 1:7a)

1 – INTRODUÇÃO

Os últimos anos têm sido marcados pelo intenso processo de inovação tecnológica, nas mais diversas áreas do conhecimento e na área da saúde não têm sido diferente. A diversidade de tecnologias que têm surgido na área da saúde tem demandado a necessidade de medidas de avaliação dessas tecnologias de forma a filtrar aquelas que, de fato, trazem benefícios para a saúde individual e coletiva, daquelas que, apesar de muitas vezes serem vastamente utilizadas, não mostram benefícios. Sabe-se que o avanço tecnológico tem trazido ganhos em termos de aumento da expectativa de vida e diminuição da morbidade e seqüelas, porém o aumento, muitas vezes desenfreado, do uso de tecnologias tem elevado os custos da assistência à saúde. De acordo com Krauss¹, o intenso processo de inovação tecnológica em curso nos últimos trinta anos está associado a um expressivo crescimento no custo da assistência médica, levando a maioria dos países a implementar reformas no setor saúde.

A avaliação tecnológica em saúde surgiu da necessidade de melhor avaliar as tecnologias utilizadas na área da saúde, de forma a auxiliar na tomada de decisão tanto na prática clínica quanto em nível de políticas e programas de saúde. De acordo com Banta & Luce² a Avaliação Tecnológica em Saúde - ATS é a síntese do conhecimento produzido sobre as conseqüências da utilização das tecnologias e produz subsídio técnico significativo para a tomada de decisão sobre difusão e incorporação de tecnologias em saúde.

Segundo Krauss¹, a avaliação tecnológica compreende muitas dimensões, entre as quais destacam-se as de acurácia (de tecnologias diagnósticas), eficácia (probabilidade de benefício de uma tecnologia em condições ideais), segurança (probabilidade de efeitos colaterais e adversos), efetividade (probabilidade de benefício em condições ordinárias, locais), custo-efetividade, custo-utilidade, impacto, equidade e ética. Ainda refere que o seu objetivo primordial é fornecer aos formuladores de políticas subsídios relativos a alternativas tecnológicas, contribuindo para a definição de políticas de regulação do uso das tecnologias.

Várias tecnologias foram desenvolvidas com o alvo no problema da osteoporose, uma vez que este tem sido atualmente apontado como um sério problema de saúde pública em diversos países. Isso se justifica pelo crescente envelhecimento da população mundial e também brasileira, que conferirá importância ainda maior à osteoporose em

um futuro próximo³, pelo alto custo para o sistema de saúde que representa uma fratura de fêmur em idosos, assim como pela elevada taxa de morbimortalidade e pela diminuição da qualidade de vida proporcionada por este tipo de fratura. Entre as tecnologias mais discutidas sobre o tema osteoporose destacam-se as tecnologias de rastreamento e avaliação do risco de ocorrência de fraturas de fêmur e as tecnologias medicamentosas.

No Brasil, apesar de já haver discussões sobre o tema, não existem muitos dados relacionados ao impacto da osteoporose, no entanto, considerando os dados internacionais e o envelhecimento da população brasileira, assume-se que a osteoporose e a ocorrência de fraturas de fêmur é (ou se tornará) um problema de saúde pública. Neste contexto, o Ministério da Saúde publicou, no final de 2007, a Portaria nº 3213, que institui um comitê para assessorar políticas de prevenção e promoção dos cuidados da osteoporose e de quedas na população idosa⁴ que, entre outras coisas, compete promover o levantamento situacional de saúde da população idosa portadora da osteoporose e propor estratégias para o enfrentamento das situações encontradas.

Para Krauss¹ o uso racional de tecnologia implica a seleção de tecnologias a serem financiadas e a identificação das condições ou subgrupos em que elas deverão ser utilizadas, no sentido de tornar o sistema de saúde mais eficiente para o objetivo de proteger e recuperar a saúde da população. É com essa visão que este trabalho foi proposto, de forma a subsidiar a tomada de decisão em relação ao planejamento e alocação de recursos voltados para o problema da osteoporose no Brasil. E para a tomada de decisão é necessário avaliar o impacto da incorporação das tecnologias pelo sistema saúde, o que envolve o impacto em benefício para a saúde e qualidade de vida e os custos envolvidos no uso dessas tecnologias, nos diferentes momentos da história natural da doença.

Portanto, neste trabalho pretende-se, realizar uma avaliação, ainda que limitada, das tecnologias de prevenção secundária e de tratamento da fratura de fêmur osteoporótica - FFO, explorando-se as dimensões de efetividade e utilidade, a partir de evidências científicas e dados nacionais, de forma a compor o conjunto de informações necessárias para a análise de decisão, instrumento da ATS vastamente utilizado para a avaliação de tecnologias em saúde. A questão que se coloca é: Qual é a estratégia de alocação de recursos mais custo-efetiva para o Sistema Único de Saúde - SUS, investir em intervenções antiosteoporóticas ou investir em melhoria da qualidade no tratamento das fraturas de fêmur?

A fim de melhor direcionar o andamento deste trabalho, algumas perguntas foram elaboradas e pretende-se conseguir respostas para todas ou pelo menos algumas: Quantas fraturas de fêmur poderiam ser evitadas por diferentes intervenções antiosteoporóticas? Quanto representa cada fratura evitada em termos de anos de vida ganhos? Existe diferença na eficácia e efetividade entre as tecnologias terapêuticas de prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica? As tecnologias de prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica deveriam ser indicadas para os pacientes do SUS? Se sim, quais as tecnologias a serem indicadas, considerando a acurácia, a efetividade e as razões de custo-efetividade? Quanto representa cada fratura adequadamente tratada em termos de anos de vida ganhos com qualidade? Existe diferença na efetividade e utilidade entre os tratamentos da fratura de fêmur osteoporótica disponíveis no SUS e em um serviço de excelência do SUS, ou seja, no INTO? Qual a melhor alternativa em termos de sobrevida e QALY: canalizar recursos para as tecnologias de prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica ou proporcionar um tratamento adequado para as fraturas de fêmur instaladas, ou realizar as duas intervenções?

2 – INFLUÊNCIAS DO ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO

O envelhecimento da população mundial tem se tornado tema de debate nos diversos setores da sociedade, uma vez que, tem afetado tanto países desenvolvidos quanto aqueles em desenvolvimento. Segundo a Organização das Nações Unidas – ONU o número de pessoas com mais de 60 anos corresponde a mais de 12% da população mundial, sendo que um em cada 10 habitantes do planeta já tem mais de 60 anos⁵.

Nas últimas décadas, observou-se um nítido processo de crescimento da população de idosos, em números absolutos e relativos. Em 1950, eram cerca de 204 milhões de idosos no mundo e já em 1998 este contingente alcançava 579 milhões de pessoas, um crescimento de quase 8 milhões de pessoas idosas por ano. As projeções indicam que, em 2050, a população idosa será de 1,9 bilhões de pessoas⁶. A Organização das Nações Unidas considera o período de 1975 a 2025 como a “Era do Envelhecimento”. Nos países em desenvolvimento, esse envelhecimento populacional foi ainda mais significativo e acelerado. Destaca a ONU: enquanto nas nações desenvolvidas, no período de 1970 a 2000, o crescimento observado foi de 54%, nos países em desenvolvimento atingiu 123%⁷.

As projeções populacionais das Nações Unidas para 2005⁵ apontam que o Brasil pertence ao grupo dos 10 países com maior população de pessoas de 60 anos ou mais em termos absolutos, que juntos representam 62,9% da população idosa mundial.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE⁶, considerando a continuidade das tendências verificadas para as taxas de fecundidade e longevidade da população brasileira, as estimativas para os próximos 20 anos indicam que a população idosa poderá exceder 30 milhões de pessoas ao final deste período, chegando a representar quase 13% da população. De acordo com o Censo de 2000, a população de 60 anos ou mais de idade, no Brasil, era de 14 536 029 de pessoas, contra 10 722 705 em 1991. O peso relativo da população idosa no início daquela década representava 7,3%, enquanto, em 2000, essa proporção atingia 8,6%. Neste período o número de idosos aumentou em quase 4 milhões de pessoas, resultado do crescimento vegetativo e do aumento gradual da esperança média de vida⁶. Já em 2004, o número de brasileiros maiores de 60 anos era de 17,6 milhões, representando 9,7% da população total. De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios realizada em 2007, o número de idosos no Brasil chega a quase 20 milhões, representando 10,5% do total da população⁸.

A distribuição por sexo do contingente de idosos no Brasil segue a tendência mundial, apresentando um maior número de mulheres⁸. Em 1991, as mulheres correspondiam a 54% da população de idosos, passando para 55,1% em 2000. Isto significa que para cada 100 mulheres idosas havia 81,6 homens idosos, relação que em 1991 era de 100 para 85,2. Tal diferença é explicada pelos diferenciais de expectativa de vida entre os sexos, fenômeno mundial, mas que é bastante intenso no Brasil, uma vez que, em média, as mulheres vivem oito anos a mais que os homens⁶.

No âmbito da saúde, sabe-se que o envelhecimento da população é um fenômeno que gera novas demandas para os serviços e aumentos substanciais nos custos de programas de saúde, exigindo o conhecimento de problemas prioritários e o desenvolvimento de ações visando à sua resolução⁹. De acordo com Veras⁹ a população idosa forma uma faixa etária mais sujeita a problemas de saúde, com isso pode-se esperar um aumento intenso de enfermidades crônicas, todas elas com baixa letalidade e alto grau de incapacitação, produzindo onerosos gastos numa área já tão carente de recursos.

Para Oliveira et al.¹⁰ a queda da mortalidade, seguida da redução da fecundidade e o aumento da expectativa de vida, resulta no envelhecimento da população e no aumento das taxas de doenças crônico-degenerativas, entre as quais a osteoporose.

3 – TECIDO ÓSSEO: COMPOSIÇÃO, FUNÇÃO E METABOLISMO

O osso é um tecido complexo e altamente organizado e composto de vários tipos celulares e uma matriz acelular (osteóide) rica em colágeno e outras proteínas, sendo o único tecido conjuntivo que possui um processo regulado e organizado de mineralização¹¹. Ainda possui na sua estrutura a cavidade da medula óssea, canais vasculares, canalículos e lacunas¹².

Além de ser um reservatório de cálcio, magnésio, fósforo e outros íons essenciais às funções homeostáticas, a estrutura óssea é responsável pela proteção mecânica de estruturas nervosas, atua como produtor e reservatório da medula óssea, além de servir de suporte rígido para as extremidades e articulações, além de ser o local de inserção para os músculos esqueléticos¹³.

A manutenção de um sistema esquelético suficientemente forte para resistir às tensões físicas depende de uma complexa interação de vários sistemas orgânicos, hormônios, fatores de crescimento locais, citocinas, osteócitos e vias bioquímicas, que levam à deposição de cálcio nos ossos, sendo que os órgãos que participam nesta função incluem a pele, rins, fígado, intestino delgado, glândula tireóide e paratireóide, e o próprio osso^{11,14}. Estes produzem vários sinais hormonais, por meio de estrógenos, testosterona, vitamina D, hormônio paratireóide e calcitonina, que regulam a deposição e mobilização de cálcio nos ossos^{11,14}.

Osteoclastos

São células gigantes multinucleadas (50 a 100 µm de diâmetro) derivadas da linhagem dos monócitos/macrófagos da medula óssea, com abundante número de mitocôndrias e lisosomas e sem ribossoma^{12,15,16,17}. Geralmente estão localizadas na superfície óssea, onde realizam a sua principal função – reabsorção óssea, ou seja, desmineralização e a digestão da matriz do osso¹⁷.

Possuem diversas características altamente especializadas, que lhe conferem capacidade reabsortiva, sendo que a mais importante característica morfológica destas células consiste em pregas profundas da membrana plasmática (ou bordo inferior em escova) que se caracteriza por um complexo sistema que tem como função mediar a reabsorção da matriz óssea calcificada^{15,17}. Quando os osteoclastos são unidos à superfície óssea, por meio de receptores específicos, eles secretam íons de hidrogênio e enzimas proteolíticas que são capazes de reabsorver, respectivamente, o componente mineral e as proteínas da matriz óssea^{12,15}. O componente da matriz mineral é dissolvido no meio ácido, no sítio de reabsorção, que é criado pela ação de uma bomba

de prótons chamada de H⁺-ATPase^{12,15}. As proteínas dos componentes da matriz, principalmente o colágeno, são degradadas por metaloproteinases e ca-thepsins K, B e L, que são secretadas pelos osteoclastos na área de reabsorção óssea¹⁷. Os componentes da matriz óssea degradados são posteriormente endocitados¹⁷.

A atividade osteoclástica é estimulada pela 1,25 dihidroxivitamina D3, pelo paratormônio (PTH) que causa aumento do número de osteoclastos na superfície óssea e pela calcitonina, hormônio secretado pela tireóide que tem alta afinidade pelos osteoclastos, inibindo sua motilidade e habilidade de reabsorção^{11,13,17}.

Em pessoas saudáveis, a proporção de remodelação, em qualquer tempo é da ordem de 2% a 4%. A remoção de osso velho é um processo normal necessário para manter a integridade estrutural do osso. Longos canais de reabsorção do osso são produzidos pelos osteoclastos e chegam a uma profundidade de aproximadamente 50 µm após 7 a 10 dias do início. Depois da fase de reabsorção, os osteoblastos iniciam o processo de formação óssea com a produção de matriz, e posterior mineralização, que começa após 10 dias. O processo de formação óssea leva de 3 a 4 meses^{11,13}.

Os osteoclastos também apresentam receptores de estrogênio, cujo efeito primário deste e de outras drogas inibidoras de reabsorção é a inibição do recrutamento destas células¹⁸.

Osteoblastos

São células originadas das células mesenquimais da medula óssea e são responsáveis pela formação óssea¹⁴. A principal função dos osteoblastos é sintetizar e secretar proteínas, principalmente o colágeno do tipo 1, para a formação da matriz óssea, chamada de osteóide^{12,14,15}.

A matriz óssea, formada pelo osteoblasto, é uma substância de base rica em colágeno (principalmente tipo I) e essencial para a posterior mineralização, por aderência, de cristais de hidroxiapatita de cálcio, magnésio, potássio, sódio e carbonato a fibrilas de colágeno^{11,12}. Os osteoblastos então dirigem o processo inicial de mineralização vários dias depois da primeira deposição de matriz óssea e, durante esse tempo, várias mudanças ocorrem na matriz, tais como a polimerização das fibras de colágeno, o que facilita o processo de mineralização¹⁴. Em circunstâncias normais, o processo de mineralização de osso recém-formado leva vários dias^{11,12}.

Osteócitos

Os osteócitos, são osteoblastos envolvidos pela matriz óssea mineralizada,

sendo o tipo celular mais abundante no osso, uma vez que o seu número é 10 vezes maior que os osteoblastos. Os osteócitos estão regularmente espaçados ao longo da matriz mineralizada e comunicam entre si e com os osteoblastos da superfície óssea por meio de diversas extensões da sua membrana plasmática, que correm ao longo de canalículos^{12,13}. Eles possuem a função de manter as trocas de mineral na matriz óssea, bem como servir de transdutores de cargas mecânicas no osso. Essas células percebem as alterações externas de compressão e tensão criadas pela atividade física, que produzem um campo elétrico, conhecido como atividade piezolétrica, atuando no recrutamento de osteoblastos^{13,14}. A localização estratégica dos osteócitos os tornam excelentes candidatos a células mecano-sensoriais capazes de detectar a necessidade de aumento ou redução óssea durante adaptação funcional do esqueleto, bem como a necessidade de reparação de micro danos no osso¹².

Matriz óssea extracelular

A matriz orgânica do osso é composta de 90-95% de colágeno enquanto que o restante corresponde a um meio gelatinoso homogêneo denominado de substância fundamental^{13,15}. A substância fundamental é composta por líquido extracelular acrescido de proteoglicanos, especialmente sulfato de condroitina e ácido hialurônico produzidos pelos osteoblastos^{14,15}.

A rigidez do osso é provida pela fração mineralizada da matriz. Os sais cristalinos depositados na matriz orgânica do osso são compostos principalmente por cálcio e fosfato, predominantemente hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ^{14,15}. A relação do cálcio para o fósforo pode variar acentuadamente sob diferentes condições nutricionais¹⁵. Os íons magnésio, sódio, potássio e carbonato também estão presentes entre os sais ósseos. Acredita-se que esses íons sejam conjugados aos cristais de hidroxiapatita. Essa capacidade de muitos tipos de íons sofrerem conjugação aos cristais ósseos estende-se a muitos íons normalmente estranhos ao osso, como o estrôncio, urânio, chumbo dentre outros¹⁵.

Tipos de tecido ósseo

O osso é classificado em dois tipos principais, o osso cortical e o osso trabecular. Embora eles sejam compostos pelos mesmos componentes celular e acelular, existem muitas diferenças entre os dois tipos de osso, que são, em grande parte, relacionadas às suas estruturas.

O osso cortical é extremamente compacto, sendo aproximadamente 90% do seu volume calcificado, pode ser encontrado no crânio, na escápula, no íleo e na mandíbula¹⁴. Devido à sua estrutura compacta, o osso cortical é metabolicamente menos ativo que o trabecular, porém possui uma importante função mecânica. Além disso, uma vez que constitui 80% da massa óssea, tem grande contribuição na atividade metabólica do esqueleto¹¹.

O osso trabecular possui apenas de 15% a 25% do seu volume calcificado¹⁴. No indivíduo adulto, está localizado no corpo vertebral, no colo femoral, região trocântérica e na porção final dos ossos longos¹³. A estrutura do osso trabecular é semelhante a um favo de mel, formado por lâminas horizontais e verticais que se interconectam, o que assegura força mecânica. A remodelação óssea se dá nos envelopes externos e internos de cada trabécula, determinando a força óssea¹⁸. O rico entrelaçamento de osso trabecular aumenta a área de contacto com a medula e o espaço disponível para a remodelação, como resultado, o osso trabecular é muito ativo metabolicamente¹¹.

Um osso compacto médio contém, em peso, cerca de 30% da matriz e 70% de sais¹⁵. É um tecido dinâmico que sofre remodelação durante toda a vida, sendo que a cada 10 anos ocorre uma regeneração completa do esqueleto adulto^{12,13}. O osso cortical, que corresponde a 75% de todo o esqueleto, tem uma média de remodelação anual de 4%. Já o osso trabecular que corresponde a 25% de todo o esqueleto tem aproximadamente 28% do seu volume remodelado anualmente¹⁹.

Ciclo de Remodelação Óssea

O osso participa de três atividades fundamentais, a formação que se refere ao processo pelo qual a forma do osso é executada, o reparo que é a resposta regenerativa de uma fratura e a remodelação que é um processo contínuo de destruição e renovação óssea¹³. O crescimento ósseo começa durante a vida fetal e continua até o final da segunda década.

A formação óssea ocorre através de ossificação endocondral no crescimento das linhas epifisárias nos ossos longos ou por meio da ossificação intramembranosa no mesênquima, como no caso dos ossos do crânio, costelas e pelve ^{11,13}.

A remodelação óssea é um processo dinâmico responsável pela manutenção da integridade óssea, e caracterizado por períodos de reabsorção óssea conduzidas pelos osteoclastos, alternados com períodos de formação óssea, mediada pelos osteoblastos ^{11,17}. Este processo cíclico resulta em uma quantidade constante de massa óssea. No entanto, na fase inicial da vida, a formação óssea excede a reabsorção com um constante aumento da massa óssea; na idade adulta, há um equilíbrio entre a formação e a reabsorção. Com o envelhecimento e, particularmente em mulheres após a menopausa, há um aumento da reabsorção em relação à formação óssea, o que pode resultar em uma baixa densidade mineral óssea (osteopenia ou osteoporose)¹⁷. De acordo com Humes¹¹, a aceleração da perda óssea após a menopausa coloca a deficiência estrogênica como um dos principais fatores que influenciam a perda óssea relacionada com a idade. Também refere que a perda óssea pode ser causada por deficiência de testosterona em alguns homens idosos ou por má absorção de cálcio, que é outro importante fator determinante da perda óssea em ambos os sexos¹¹.

A coordenação temporal e espacial destas duas fases do ciclo de remodelação foi chamada engate. Sob condições fisiológicas normais, a atividade reabsortiva é igualmente equilibrada pela atividade formativa através deste mecanismo. A relativa constância da massa óssea durante a vida normal em estado de equilíbrio fisiológico atesta as condições para este fato. Os processos que regulam as atividades reabsortiva e formativa e seus engates não estão claramente entendidos, porém sabe-se que uma grande variedade de fatores interferem nesse mecanismo, incluindo os hormônios esteróides, hormônios peptídicos, prostaglandinas, fatores de crescimento e citocinas ¹¹.

Os sítios de remodelação são conhecidos como unidade básica multicelular (BMUs) ¹⁴. A renovação do tecido ósseo ocorre por meio de ciclos sincronizados de atividades chamadas de ativação – reabsorção-formação. O primeiro passo é a ativação de osteoclastos quiescentes e seus precursores por meio de citocininas e fatores de crescimento que, após o surgimento do osteoclastos maduros, iniciam a escavação de uma cavidade na superfície do osso por meio da secreção de substância ácidas que dissolvem e digerem matriz do osso¹⁴. Após um tempo, quando a cavidade reabsorvida alcança determinada profundidade, precursores dos osteoblastos são atraídos para a cavidade de reabsorção e, sob influência de vários hormônios e fatores de crescimento são ativados e, já maduros, iniciam o preenchimento dessa cavidade¹⁴. Em condições

normais a quantidade de reabsorção é igual à de formação. Esse processo interno de *turnover* fornece ao osso uma capacidade de regeneração como resposta a uma injúria.

Tanto os osteoclastos como os osteoblastos são originários da medula óssea^{12, 17}. O desenvolvimento e a diferenciação dos osteoblastos e osteoclastos são controlados por fatores de crescimento e citocinas produzidas na medula óssea, bem como moléculas de aderência que mediam interações célula-célula e célula-matriz. Vários hormônios sistêmicos, bem como sinais mecânicos, também exercem potentes efeitos sobre a diferenciação e o desenvolvimento dos osteoclastos e osteoblastos. De acordo com Manolagas¹² embora muitos detalhes continuem ainda não esclarecidos, alguns pontos têm sido levantados. O primeiro deles está relacionado ao fato de que vários fatores de crescimento e citocinas possuem mecanismos de controle mutuo que, em alguns casos, ocorrem por meio de *feedeback* positivo e negativo. Também se pode citar que há uma extensa redundância funcional entre eles. O terceiro refere-se ao argumento de que alguns fatores são capazes de influenciar a diferenciação de ambos os osteoblastos e osteoclastos. Por fim, outro tema se refere ao fato de que os hormônios sistêmicos influenciam o processo de formação dos osteoblastos e osteoclastos por meio de sua habilidade de controlar a produção ou ação de mediadores locais¹².

Manolagas¹² ainda realizou uma revisão de literatura da biologia básica sobre as substâncias relacionadas que interferem no ciclo de remodelação óssea, que serão apresentados abaixo:

Citocinas

Um grande grupo de citocinas e fatores estimuladores de colônias que estão envolvidos na hematopoiese também afetam o desenvolvimento dos osteoclastos¹⁵. Este grupo inclui as interleucinas IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, o fator inibidor da leucemia (LIF), o oncostatin M (OSM), o fator neurotrópico ciliar (CNTF), o fator de necrose tumoral (TNF), o fator estimulador de colônia granulócitos/macrófagos (GM-CSF), o M-CSF, e o c-kit ligante. Em oposição as essas citocinas que estimulam o desenvolvimento dos osteoclastos, estão as IL-4, IL-10, IL-18, e o interferon que inibem o desenvolvimento dos osteoclastos¹².

A IL-6 tem atraído atenção especial devido à evidência de que a mesma interfere na patogenia de várias doenças caracterizadas pela aceleração da remodelação óssea e excessiva reabsorção óssea pontual ou sistêmica¹². Isoladamente ou em conjunto com outros agentes, a IL-6 estimula a osteoclastogênese e promove a reabsorção óssea. As células que mediam as ações das citocinas tipo IL-6 na formação osteoclástica parecem

ser as células osteoblásticas/estromal, com a estimulação da expressão da IL-6R sobre essas células que lhes permite apoiar a formação osteoclástica em resposta a IL-6²⁰. Estes achados indicam que a propriedade osteoclastogênica da IL-6 não depende apenas da sua capacidade de agir diretamente sobre as células progenitoras dos osteoclastos, mas também da ativação de fatores que interferem nos osteoblastos para mediar a formação dos osteoclastos²⁰. As IL-6 também são capazes de influenciar a diferenciação dos osteoblastos.

Moléculas de adesão

Além das várias influências de fatores no desenvolvimento dos osteoblastos e osteoclastos, as interações célula-matriz são também necessárias para o desenvolvimento destes^{21, 22}. Elas são mediadas por proteínas expressas na superfície destas células e são responsáveis pelo contato entre os precursores dos osteoclastos com as células osteoblásticas e pela facilitação da ação de fatores ancorados à superfície de células que são necessários para seu desenvolvimento¹². As moléculas de aderência também estão envolvidas na migração de células progenitoras dos osteoblastos e dos osteoclastos da medula óssea para os sítios de remodelação óssea, bem como na polarização celular dos osteoclastos, e no início e cessação da reabsorção óssea pelos osteoclastos.

Hormônios sistêmicos

Os dois principais hormônios do sistema de homeostase do cálcio, o PTH I e a 25-dihidroxitamina D3 são potentes estimuladores da formação de osteoclastos¹⁷, por meio do estímulo da produção de IL-6 e IL-11 pelas células osteoblástica^{16,20}. A capacidade destes hormônios em estimular o desenvolvimento dos osteoclastos e regular a absorção e excreção de cálcio pelo intestino e rins, respectivamente, são os elementos-chave da homeostase de cálcio extracelular^{12, 15}.

A Calcitonina, o terceiro hormônio regulador ósseo inibe o desenvolvimento e a atividade osteoclástica e promove a apoptose dos osteoclastos. Vários outros hormônios, incluindo estrógeno, andrógeno, glicocorticóides e T4, exercem forte influência regulatória sobre o desenvolvimento dos osteoclastos e dos osteoblastos por meio da regulação da produção e ação de várias citocinas¹².

Ação dos hormônios sexuais

Segundo Manologas¹² na menopausa, com a queda das taxas de progesterona, a

taxa de remodelação óssea aumenta.

O estrogênio regula a produção de citocinas e fatores de crescimento que controlam a remodelação óssea¹². A estimulação de monócitos do sangue periférico pelo estrogênio diminui a produção de IL-1 e fator de necrose tumoral - TNF- α , inibindo a produção de IL-6 pelos osteoblastos e, conseqüentemente, o efeito desta citocina sobre formação osteoclástica e reabsorção óssea. O estrogênio diminui o fator estimulador de colônia de macrófago e granulócito (GM-CSF), que inibe a diferenciação osteoclástica, também estimula a produção do fator de modulação do crescimento - β (TGF- β) pelos osteoblastos, que diminui a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Portanto, a deficiência estrogênica resulta em um aumento de IL-1, TNF- α , GM-CSF, e IL-6 e uma diminuição na produção TGF- β , os quais promovem a formação e reabsorção óssea osteoclástica¹¹.

A vitamina D e seu papel na absorção do cálcio e do fosfato

A vitamina D tem um efeito potente aumentando a absorção do cálcio a partir do trato intestinal; também tem efeitos importantes sobre a deposição e a reabsorção ósseas. Para exercer essa função a vitamina D primeiramente tem que ser convertida, através de sucessivas reações no fígado e nos rins, ao produto ativo final, o 1,25-dihidroxicolecalciferol, também chamado de 1,25-(OH)₂-D₃¹⁵.

A diminuição da produção cutânea de vitamina D₃ por meio da fotoconversão pela luz ultravioleta do 7-dehydrocolesterol, presente na pele, o que compromete a 1 α -hidroxilação do 25-hidroxitamina D pelo rim, e conseqüentemente diminui a absorção intestinal de cálcio e aumenta níveis circulantes de hormônio da paratireóide. O declínio em 1,25-dihidroxitamina D, como resultado da diminuição da produção de seus precursores na pele, é parcialmente responsável pela diminuição da absorção intestinal de cálcio. A conseqüente redução nas concentrações séricas de cálcio e concentrações reduzidas de 1,25-dihidroxitamina D resulta na elevação fisiológica moderada do hormônio paratireóide, o que aumenta a reabsorção óssea osteoclástica¹¹.

Ação do hormônio paratireóide – PTH no metabolismo ósseo

O PTH é o principal regulador da homeostase do cálcio em mamíferos. O PTH responde de forma dinâmica às alterações da calcemia através de receptores na superfície celular das células principais das paratiróides sensíveis às variações do cálcio sérico, também aumenta a excreção renal de fósforo, aumenta a reabsorção renal de cálcio e acelera a conversão da 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-dihidroxicolecalciferol

e assim, indiretamente, aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Além disso, parece ter dois efeitos sobre o osso, causando absorção de cálcio e fosfato: o primeiro deles é uma fase rápida que começa em minutos e aumenta progressivamente por várias horas, acredita-se que esta fase resulte da ativação das células ósseas já existentes (sobretudo osteócitos) para promover a absorção de cálcio e fosfato¹⁵, o segundo, que corresponde a uma fase muito mais lenta, leva vários dias ou semanas para se desenvolver completamente e resulta na proliferação dos osteoclastos, seguida pela reabsorção osteoclástica grandemente aumentada do próprio osso e não apenas da absorção dos sais de fosfato de cálcio do osso^{15,23}.

Elevações da calcemia inibem a liberação de PTH, enquanto reduções da calcemia levam a um aumento na liberação de PTH pelas glândulas paratiróides¹⁷. Além de mobilizar o cálcio do tecido ósseo para o espaço extracelular, o PTH atua nos rins, aumentando a atividade da enzima hidroxilase e os níveis séricos de (1,25) dihidroxivitamina D, o que facilita a absorção de cálcio através do trato gastrointestinal, também atua nos túbulos renais otimizando a reabsorção de cálcio, portanto, o PTH é o principal responsável pela manutenção dos níveis séricos de cálcio¹⁵. Em pacientes com tumores que secretam PTHrP, esta reforçada reabsorção renal de cálcio, em adição ao aumento da destruição óssea osteoclástica, contribui para o desenvolvimento de hipercalcemia¹⁷.

O principal mecanismo que tem sido proposto para a ação do PTH nos osteoclastos tem sido o indireto, onde o PTH atua sobre os osteoblastos, que por sua vez produzem um mediador, como a M-CSF ou a IL-6 que estimula a formação osteoclástica e a reabsorção óssea¹⁷. Citocinas como a IL-1, *transforming growth factor- α* (TGF α), fator de necrose tumoral- α e IL-6 podem aumentar os efeitos do PTH sobre formação osteoclástica e reabsorção óssea. A IL-6, por exemplo, pode estimular a proliferação dos precursores da osteoclastose e, em seguida, induzir a diferenciação e a fusão destes precursores em células multinucleadas - osteoclastos¹⁷.

Quadro 1 – Reguladores locais e sistêmicos do metabolismo ósseo

HORMÔNIOS	FATORES LOCAIS
Hormônios polipeptídios	Fatores de crescimento Polipeptídios
Hormônio paratireóideo	Fator de crescimento semelhante à insulina
Calcitonina	Peptídeos da Família de fatores de crescimento e transformação β (proteínas morfogênicas do osso, inibinas, ativinas)
Insulina	Fator de crescimento do fibroblasto
Hormônio do crescimento	Fator de crescimento derivado de plaquetas
Hormônios esteróides	Citosinas do sistema imunológico e hematológicos
1,2 dihidroxivitamina D3	Fator de necrose tumoral (fator de diferenciação osteoclásticas, receptor activador of nuclear factor K β ligand, osteoprotegerin)
Esteróides sexuais	γ -interferon, fator estimulador de colônias (colony), interleucinas
Hormônio Tireóideos	Outros fatores
	Prostaglandinas

Fonte: Åkesson²⁴

4 – FATORES RELACIONADOS AO PROBLEMA DA OSTEOPOROSE

4.1 – Osteoporose

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com alteração na sua microestrutura, que conduz a um aumento da fragilidade óssea e a uma tendência a fraturas por traumatismos pouco intensos²⁵. Na osteoporose ocorre um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea, que normalmente acontece de forma balanceada, resultando em diminuição da massa óssea.

De acordo com a definição da OMS, entende-se que a baixa densidade mineral óssea é um importante componente do risco de fratura, mas também que outras anormalidades no esqueleto contribui para a fragilidade óssea e, conseqüentemente, para o risco de fratura. Por isso, segundo Kanis et al¹⁷, o diagnóstico da osteoporose com o uso de medidas da densidade mineral óssea é também a avaliação de um fator de risco para o desfecho clínico de fratura.

A perda mais acentuada de massa óssea que ocorre nas mulheres a partir da perimenopausa é associada à insuficiência de estrogênio¹⁵. A deficiência estrogênica provoca as formas precoces e tardias de osteoporose em mulheres em pós-menopausa, e também contribui para o desenvolvimento de osteoporose em homens idosos²⁷. Isso ocorre por que existe uma associação da deficiência de estrogênio com um grande aumento na reabsorção óssea causado pelo aumento do número de osteoclastos e da atividade osteoclática^{12, 28}. Uma mulher perde aproximadamente metade do seu osso trabecular e 35% do seu osso cortical durante a vida, a maior causa dessa perda óssea relacionada à idade se deve, provavelmente, a um decréscimo de formação óssea em nível celular, resultado da eficiência diminuída dos osteoblastos²⁹.

A fratura não traumática é a mais séria conseqüência clínica da osteoporose dada as complicações a ela associadas como dor, incapacidade a curto e longo prazo, hemorragia, tromboembolismo, choque e morte³⁰. Atualmente é considerada nos países desenvolvidos um dos problemas de saúde mais comuns e mais sérios da população idosa, especialmente a do sexo feminino³¹.

Do ponto de vista epidemiológico e clínico observa-se que as fraturas osteoporóticas mais importantes são as de vértebras, colo do fêmur e rádio distal³¹, estas estão associadas a elevadas taxas de co-morbidades, particularmente em mulheres acima dos 50 anos de idade. As microfraturas de vértebras são geralmente assintomáticas,

porém os pacientes que as apresentam têm maior chance de evoluir para fraturas completas com dor significativa e diminuição da mobilidade³².

Alguns estudos têm referido uma elevada taxa de mortalidade no primeiro ano após correção cirúrgica da fratura de fêmur. De acordo com Pinheiro³³, a fratura de colo de fêmur está associada a um aumento no risco de morrer. Para Sandison et al.³⁴ até 20% dos idosos que sofreram fraturas de fêmur morrem em 6 meses. Já para Mosekilde et al.³⁰ aproximadamente 13% dos pacientes que sofrem fratura de fêmur morrem no primeiro ano após a fratura, o que representa uma mortalidade duas vezes maior comparada a dos pacientes com mesma idade, sem fratura de fêmur. Estima-se que 70 a 90% destes pacientes sobrevivem pelo menos um ano, porém, grande parte não recupera sua capacidade funcional após o tratamento da fratura, causando impacto social e econômico³⁵. Uma revisão conduzida por Sakaki et al.³⁶ apresenta taxas de mortalidade para diferentes intervalos de tempo após a fratura proximal de fêmur de: 5,5% para a mortalidade hospitalar; 4,7% em até 30 dias após a fratura; 11,9% em três meses; 19,2% em um ano e 24,9% em dois anos. Para Cooper et al.³⁷ esta excessiva mortalidade pode não ser diretamente atribuída a fratura de fêmur, mas a comorbidades associadas.

No caso das fraturas de fêmur que, na maioria das vezes, está relacionada com a osteoporose³⁸, não apenas existe um maior impacto na morbidade e mortalidade, mas também um aumento substancial nos custos da assistência à saúde^{39,40}. Além disso, metade das mulheres idosas que eram independentes antes da fratura torna-se parcialmente dependente para as atividades de vida diária após sua ocorrência^{30, 34,39}.

De acordo com Fierens & Bross⁴¹ a elevada mortalidade e morbidade geralmente resulta em dispendiosos e demorados procedimentos hospitalares e de reabilitação. Os custos associados com a fratura de fêmur estão relacionados com os procedimentos de correção da fratura, tempo de internação hospitalar, reabilitação, além do impacto na qualidade de vida, a necessidade de cuidados, entre outros³³. O crescente aumento deste tipo de fratura e os elevados custos financeiros envolvidos no atendimento destes pacientes têm mostrado a necessidade de um maior planejamento por meio de políticas públicas de saúde.

4.2 – Medida da Densidade Mineral Óssea

A medida da densidade mineral óssea - DMO tem sido proposta como um método para identificação precoce de indivíduos com alto risco de fratura, embora a DMO seja apenas um de uma série de fatores de risco para fraturas^{38,42,43,44}. Várias

técnicas para medir a densidade mineral óssea foram desenvolvidas com o objetivo de detectar indivíduos com alto risco de fraturas⁴⁵.

A Absorsimetria de Energia Dupla de Raios X (DXA) teve início em 1987 e tornou-se o método padrão ouro, sendo o mais utilizado atualmente no mundo para a quantificação da massa óssea. É um método não-invasivo, com dose de radiação extremamente baixa^{46,47} e com acurácia diagnóstica alta⁴⁸, utilizado para diagnóstico e seguimento terapêutico^{47,49}. Os equipamentos de DXA de fabricantes diferentes apresentam diferenças na proporção de pacientes diagnosticados como tendo osteoporose entre 6% e 15%; além disso, a probabilidade de receber um diagnóstico de osteoporose depende da escolha do método e do sítio ósseo medido⁴⁹.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde²⁵ a osteoporose é diagnosticada quando a DMO for igual ou inferior a 2,5 desvios padrões (DP) da média local para um adulto jovem, nos seguintes sítios: coluna, fêmur ou antebraço. O número de unidades de desvio padrão é chamado de T-score⁴⁹ (quadro 2).

Quadro 2 – Definição de osteoporose pela Organização Mundial de Saúde

Categoria diagnóstica	T-score	DMO
Normal	>-1	Com 1 DP da média de um adulto jovem normal
Baixa massa óssea (osteopenia)	-1 a -2,5	Entre 1 e 2,5 DP abaixo da média de um adulto jovem normal
Osteoporose	<-2,5	>2,5 DP abaixo da média de um adulto jovem normal
Osteoporose severa	<-2,5 e uma ou mais fratura	>2,5 abaixo da média de um adulto jovem normal

Fonte: adaptado da WHO Technical Report Series, 1994²⁵

Essa definição possui limitações, uma vez que foi baseada em dados obtidos de uma população de mulheres brancas caucasianas acima de 65 anos²⁵, devendo ser validada para outras etnias e para mulheres mais jovens. Apesar de mundialmente aceitas, foi observado que, na prática, essa definição adotada pela OMS também poderia causar problemas no diagnóstico e trazer efeitos significativos na proporção de mulheres na população que serão consideradas osteoporóticas e então potencialmente elegíveis para alguma intervenção⁴⁵.

Alguns trabalhos confirmaram a suspeita de que a variação de sítio ósseo e de densitômetro resultam em grandes diferenças na proporção da população considerada

osteoporótica ou osteopênica quando se utiliza o critério proposto pela OMS⁵⁰. O valor de corte do T-score também tem tido outros problemas no uso deste teste no diagnóstico clínico, entre eles: a discrepância observada entre os múltiplos sítios ósseos de avaliação e as múltiplas tecnologias; os coeficientes de correlação entre os sítios esqueléticos são muito baixos para o propósito preditivo; existem diferenças na população quanto às taxas de perda óssea²⁶. Como resultado o T-score não pode ser usado intercambiavelmente entre os sítios ósseos e entre as diferentes tecnologias²⁶.

De acordo com a International Society For Clinical Densitometry⁵¹, devido à relação entre a DMO e risco de fratura ser muito menos evidente em outras populações, a validade do diagnóstico de osteoporose baseado apenas no T-score torna-se muito tênue. Além disso, a OMS não especificou quantos sítios esqueléticos para a medida da DMO ou qual região (ou regiões) de interesse deverá ser utilizados para o diagnóstico da osteoporose. Apesar dessa limitação, essa Sociedade adotou os critérios da OMS para o diagnóstico de osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

A medida de DMO tem sido muito empregada para o rastreamento de mulheres com baixa DMO. O rastreamento ou *screening* é definido como um teste realizado em pessoas, aparentemente saudáveis, a fim de identificar aquelas com elevado risco de apresentar uma doença ou desordem e intervir⁵². No caso da osteoporose, o rastreamento identifica pessoas osteoporóticas ou osteopenicas, visando à indicação de medidas medicamentosas preventivas.

Ainda há muita controvérsia sobre a aplicabilidade do rastreamento (*screening*) da medida de DMO, principalmente no que se refere às características da população que deveria ser submetida a esse procedimento. Além disso, a medida da DMO tem sido criticada como uma medida de rastreamento devido ao fato do seu resultado ser uma variável contínua. Estudos de caso-controle de fratura do fêmur mostraram uma grande sobreposição na densidade óssea de pacientes com fratura e sem fratura, o que gera dúvidas quanto à acurácia desse método no rastreamento de mulheres com risco de fratura⁵³.

Marshall et al⁵³ realizaram uma metanálise com cerca de 90000 pessoas/ano de observação e mais de 2000 fraturas ocorridas (total de 12 estudos), que analisou se a medida de densidade óssea obtida por DXA em mulheres pode prever algum tipo de fratura. A média de tempo de seguimento dos estudos foi de 5,8 anos (variando de 1,8 a 24 anos) e a idade das pacientes ao início dos estudos variou de 57 a 83 anos. Os resultados desta metanálise revelaram que a maioria dos sítios medidos tinham praticamente a mesma capacidade preditiva para uma diminuição de 1 DP na densidade

óssea. No entanto, houve duas exceções nesta observação geral: a medida da coluna lombar mostrou ter uma melhor capacidade preditiva de fraturas vertebrais (RR 2,3 IC: 1,9 a 2,8), enquanto a medida do fêmur mostrou um melhor valor preditivo para fraturas de fêmur (RR 2,6 IC: 2,0 a 3,5). Outro resultado mostrou que a associação entre a medida de DMO da coluna lombar e a ocorrência de fratura de fêmur foi de 1.6 (1.2 A 2.2). Portanto, estes resultados sugerem que as medidas da densidade óssea no fêmur são superiores às medidas da densidade óssea da coluna para predizer fratura no fêmur. Sumarizando, os autores concluíram que a medida da DMO pode predizer a fratura, mas não é capaz de identificar o indivíduo que terá o problema, não recomendando programa sistemático de rastreamento de osteoporose para mulheres menopausadas⁵³.

Analisando a capacidade preditiva para fratura de fêmur, o estudo de Marshall, et al.⁵³ obteve uma sensibilidade de 38%, uma especificidade de 88% e um valor preditivo positivo de 36%, tomando como ponto de corte um desvio padrão abaixo da média de densidade óssea ajustada por idade (RR/SD) da coorte e considerando normal a curva de distribuição da densidade óssea.

Kanis²⁶ explorou a relação entre DMO, idade e probabilidade de uma fratura osteoporótica comum usando a medida de DMO no colo femoral e, como resultado concluiu que: o padrão de probabilidade de 10 anos de fratura dependente da idade variou de acordo com o tipo de fratura e com a medida da DMO; a probabilidade média para ocorrência de diferentes fraturas em 10 anos para uma mulher de 50 anos foi de 0,6%, já para uma mulher de 65 anos foi 3,9%, para uma de 70 anos foi de 7,3 e para uma de 80 anos foi de 15,5%; para uma mulher de 50 anos com T-score < -1, a probabilidade é de 1,1% e com um T-score <-2,5 é de 2,9%; para um mulher de 65 anos com T-score < -1 é de 5,0% e de < -2,5 é de 10,9%; para uma mulher de 70 anos com T-score de < -1, a probabilidade é de 8,3% e com um T-score <-2,5 é 16,6%; para uma mulher de 80 anos com T-score de < -1, a probabilidade é de 14,0% e com um T-score <-2,5 é 23,8%.

Neste estudo de Kanis²⁶, a probabilidade de fratura aumentou com a diminuição do T-score e aumento da idade. Kanis ressaltou que as estimativas de risco alcançadas foram modeladas com base na medida de DMO por DXA no colo femoral e que a probabilidade poderia ser diferente se fossem utilizados modelos com outras técnicas de medida de DMO ou outros sítios ósseos. Além disso, também referiu que medidas e estimativas foram realizadas com dados de uma população sueca, que por diversos fatores possui uma maior prevalência de osteoporose e também maior incidência de

fraturas comparado com populações de outras partes do mundo e, por isso, essa estimativa pode não ser útil para outras populações.

Não há um consenso sobre a realização da medida de DMO para prever fraturas e sobre qual a melhor situação para isso, uma vez que ainda há muitas contradições e incertezas na aquisição, análise e interpretação dessa medida na prática clínica⁵⁴. Essa situação é conflitante principalmente para países em desenvolvimento como o Brasil, pois, além das incertezas e contradições, ainda há o fato do elevado custo da densitometria óssea como exame de rastreamento.

A *National Osteoporosis Foundation*⁵⁵ recomenda que todas as mulheres acima de 65 anos realizem o teste para avaliar a densidade mineral óssea e adicionalmente, dependendo dos fatores de risco, mulheres pós-menopáusicas na faixa etária a partir dos 50 anos também sejam submetidas à densitometria óssea. Em 1998, um estudo conduzido por esta Fundação estimou que a medida de DMO do fêmur foi custo efetiva para mulheres brancas com 65 anos ou mais e com um T-score de -2,5 ou menos.

O Comitê para Serviço de Prevenção dos Estados Unidos (*U.S Preventive Services Task Force*) também recomenda que a medida da densidade óssea seja feita para mulheres com 65 anos ou mais e para mulheres com 60 anos ou mais e com outros fatores de risco para fraturas osteoporóticas⁵⁶.

De acordo com a *International Society For Clinical Densitometry*, a medida da Densidade óssea deve ser feita em mulheres com 65 anos ou mais, em mulheres na pós-menopausa com idade menor que 65 anos e com fatores de risco, além de outros grupos específicos⁵⁷.

No Brasil, o Ministério da Saúde indica a realização de densitometria óssea em mulheres com mais de 65 anos e em mulheres na peri e pós-menopausa com fatores de risco⁵⁸.

As muitas controvérsias sobre a medida da DMO ainda existem porque as evidências são muito limitadas e, além disso, os estudos realizados até o momento tiveram como amostra mulheres brancas de países desenvolvidos³⁸, conforme já discutido acima. Ainda de acordo com Cummings³⁸ quase todas as evidências e estimativas de custo-efetividade são oriundas dos Estados Unidos e Oeste Europeu, então os *Guidelines* atualmente disponíveis não podem ser diretamente aplicados em outras regiões do mundo, onde as taxas de fraturas são baixas e os recursos para a densitometria e tratamento farmacológico são mais escassos. No Brasil, onde a população é miscigenada e ainda há diferenças genéticas, culturais, alimentares e climáticas que interferem na prevalência de osteoporose e incidência de fraturas,

aquelas evidências também não podem ser aplicadas de forma fidedigna.

Além do discorrido no parágrafo anterior, sabe-se que fraturas podem ocorrer em idosos sem osteoporose⁵⁹, apesar de ser evidente que a densidade mineral óssea tem uma forte relação com a ocorrência de fraturas. Portanto deve-se considerar ainda a necessidade de estudos para maior esclarecimento sobre essa situação.

4.3 – Prevalência da Osteoporose e Incidência da Fratura de Fêmur Osteoporótica

Existem grandes lacunas nos dados epidemiológicos internacionais e nacionais sobre a prevalência de osteoporose e identificação prospectiva sobre os riscos de fratura⁶⁰. Observa-se que a maioria dos estudos que identificaram a prevalência e incidência, da osteoporose e fraturas osteoporóticas, foi conduzida em países desenvolvidos e, principalmente, com amostra de mulheres caucasianas, em que as taxas são mais elevadas e cujos resultados não podem ser extrapolados para população de países como o Brasil.

De acordo com Frazão & Naveira¹⁸ as taxas de ocorrência de osteoporose apresentaram grande amplitude que dependem das características demográficas da população, entre as quais a origem étnica, o sexo, a idade, e o tipo de sítio pesquisado como, por exemplo, a coluna lombar ou fêmur. Além disso, referem que as diferenças observadas nas taxas de osteoporose em estudos também podem ser atribuídas às características metodológicas dos mesmos como, por exemplo, os diferentes parâmetros empregados para a seleção da população. Em uma revisão conduzida por esses autores, foi observado grande variação das taxas de prevalência de osteoporose, podiam variar de 0,4% (em mulheres na pré-menopausa) a 40% em mulheres com mais de 70 anos de idade. No entanto, considerando apenas estimativas realizadas em uma população de mulheres com pelo menos 50 anos de idade, cuja DMO fosse obtida no sítio femoral, as taxas passavam a variar de 7,9 a 16,0%¹⁸.

Segundo Ramalho et. al.⁶¹ o número anual de casos de fratura proximal de fêmur varia amplamente entre diferentes países e raças e também em um mesmo país com diferentes raças podem exibir diferentes incidências. Nos Estados Unidos mulheres brancas têm um risco de fraturar duas vezes maior quando comparadas com mulheres negras⁶².

Com base nos critérios adotados pela OMS, estimava-se que nos Estados Unidos, no início da década de 90, aproximadamente 20% das mulheres na pós-menopausa de origem caucasiana tinham osteoporose e 50% osteopenia (percentuais

ajustados por idade, baseados na medida da DMO do fêmur)³¹. Após a menopausa, estima-se para a mesma população que o risco de ocorrência de fraturas osteoporóticas no decorrer da vida seria de aproximadamente 40% e o das fraturas de colo de fêmur variaria de 14 a 17%³¹.

O NHANES (*National Health and Nutritional Examination Survey*), programa de estudos conduzido pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, teve como objetivo avaliar diferentes aspectos do estado de saúde e nutricional da população desse país. O estudo NHANES III conduzido entre 1988 e 1994, que avaliou, entre outras situações, a prevalência de osteoporose e osteopenia em 3.311 mulheres na pós-menopausa, com idade acima de 50 anos, verificou uma taxa de 18% e 50%, respectivamente⁶³. Foi observado também nesse estudo 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. 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 OMS⁶³.

No Brasil, existem poucos estudos sobre a incidência e prevalência de osteoporose e fratura de fêmur. Alguns desses poucos estudos possuem limitações que comprometem a sua validade externa, entre elas destacam-se: não serem estudos de base populacional, possuem amostra pequena e são retrospectivos.

Costa-Paiva et al ⁶⁴ realizaram um estudo de corte transversal com mulheres acompanhadas no Ambulatório de Menopausa do CAISM da Unicamp, no período de 1(um) ano. Foram incluídas no estudo 473 mulheres menopausadas com idade média de 53,9 anos, avaliadas por densitometria óssea, de acordo com os critérios definidos pela OMS. Como resultado a prevalência de osteoporose foi de 14,7% na coluna lombar e 3,8% no colo do fêmur, além disso, aproximadamente metade das mulheres apresentava diminuição da massa óssea da coluna lombar. Do total de mulheres avaliadas 86% eram brancas e aproximadamente 64% delas estavam em uso de terapia de reposição hormonal.

Bandeira & Carvalho³² estudaram 627 mulheres com idade acima de 50 anos, idade média de $63,9 \pm 8,3$ anos e tempo de menopausa médio de $16,2 \pm 8,6$ anos, recrutadas por demanda espontânea da clínica ambulatorial da Unidade de Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, do SUS-PE e do Centro de Osteoporose de Pernambuco referência do SUS-PE. A prevalência de osteoporose observada neste estudo foi de 28,8% (181/627 pacientes) na coluna lombar e de 18,8%

(118/627 pacientes) quando considerada a medida no colo do fêmur. A prevalência de osteopenia foi de 42%, (264/627 pacientes) em coluna lombar e 52%, (327/627 pacientes) em colo do fêmur. Também foi observada nesse estudo uma elevação significativa da prevalência da osteoporose com a idade. Na faixa entre 50 e 59 anos, a prevalência de osteoporose foi de 15,8% na coluna lombar, e de 5,1% no colo do fêmur. Entre as 247 pacientes na faixa entre 60 a 69 anos, 33,2% apresentam osteoporose na coluna lombar e 17,4 % no colo do fêmur. Nas 141 pacientes entre 70 e 79 anos de idade, em 38,2% ocorreu osteoporose na coluna lombar e em 34% no colo do fêmur. Das 22 pacientes com mais de 80 anos, 54,5% apresentaram osteoporose na coluna lombar e 72,7% no colo do fêmur. Os autores referiram como limitação deste estudo a utilização de uma amostra de demanda de mulheres aparentemente saudáveis que procuraram os serviços para avaliação medica rotineira da menopausa e uso de dados de prevalência institucionais³².

De acordo com os resultados dos estudos sobre a prevalência da osteoporose, observa-se que a essa taxa varia dependendo das características demográficas da população estudada, tais como etnia, sexo, idade e sítio no qual foi medida a DMO, o que justifica a necessidade de que cada país, ou mesmo região, promova e estimule a produção de estudos de base populacional a fim de gerar seus próprios dados.

Estudos epidemiológicos sobre fraturas da extremidade proximal do fêmur no Brasil são escassos. Em um estudo realizado na cidade de Marília, São Paulo, em 1995, a incidência anual de fratura de fêmur em mulheres acima de sessenta anos foi de 50,03/10 mil habitantes⁶⁵. Na cidade de Sobral, Ceará, também foi realizado um estudo semelhante, sendo que foi observada uma incidência anual de fratura de fêmur em mulheres nos anos de 1996/2000 de 20,70/10 mil habitantes⁶⁶.

Um estudo prospectivo foi realizado em todos os hospitais públicos e privados do município de Fortaleza, no estado do Ceará, que atendiam pacientes com idade maior ou igual a 45 anos e de ambos os sexos. Para os pacientes que apresentaram diagnóstico de fratura do quadril/fêmur nos anos de 2001e 2002, o estudo detectou uma taxa de incidência de fratura em mulheres acima de 45 anos de 12,17/10 mil. Em mulheres acima de 60 anos, a incidência anual de fratura de fêmur foi de 27,50/10 mil. E para mulheres entre 50-59 anos, a incidência foi de 2,46/10mil⁶⁷. Ressalta-se que neste estudo foram selecionados somente pacientes procedentes de Fortaleza. Os autores consideraram que existe a possibilidade de alguns pacientes terem recebido assistência médica no domicílio e, portanto, não terem entrado para o cálculo da incidência. Além disso, referiram que quando se compara as taxas de incidência de fratura do fêmur no

mundo com as taxas do Brasil, conclui-se que as encontradas em Fortaleza e Sobral, cidades do Nordeste brasileiro, estão bem abaixo dos índices descritos em cidades americanas e européias. Este fato é muito plausível, considerando que as características epidemiológicas e genéticas da população brasileira, além das diferenças climáticas, já relatadas, são bastante diferentes daqueles onde a maioria dos estudos foi realizada.

4.4 – Fatores de Risco para Fratura de Fêmur Osteoporótica

Vários são os fatores de risco associados à ocorrência de fratura proximal de fêmur osteoporótica. Estes fatores podem ser considerados, principalmente, como aqueles que se relacionam com o aumento da prevalência de quedas em idosos e aqueles que dizem respeito mais especificamente às mudanças na massa óssea. Há estudos que mostram que as fraturas em idosos raramente ocorrem na ausência de redução da massa óssea^{49,68}.

Cummings et. al.³⁸ com o objetivo de identificar os principais fatores de risco associados à ocorrência de fratura de fêmur realizaram um estudo de coorte prospectivo de mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, recrutadas entre os anos de 1986 a 1988, em cidades americanas e seguidas por um período médio de 4,1 anos. Para identificação da ocorrência de fraturas, as pacientes foram contatadas por meio de carta ou telefone a cada 4 meses para verificar se haviam sofrido fratura.

Na análise multivariada do estudo de Cummings et. al.³⁸, além da densidade óssea, foram identificados 16 fatores de risco independentes para fratura do fêmur, quais sejam: idade - RR 1.5 (1.3–1.7), história materna de fratura de fêmur - RR 2.0 (1.4–2.9), altura aos 25 anos - RR 1.2 (1.1–1.4), estado de saúde relatado - RR 1.7 (1.3–2.2), hipertireoidismo prévio - RR 1.8 (1.2–2.6), uso atual de benzodiazepínicos de longa ação - RR 1.6 (1.1–2.4), uso atual de anticonvulsivantes - RR 2.8 (1.2–6.3), permanecer em pé > 4 hr/dia - RR 1.7 (1.2–2.4), inabilidade de sentar e levantar da cadeira - RR 2.1 (1.3–3.2), menor quartil para percepção de profundidade à distância - RR 1.5 (1.1–2.0), pulso em repouso \geq 80 bpm - RR 1.8 (1.3–2.5), alguma fratura a partir dos 50 anos - RR 1.8 (1.3–2.5) e densidade óssea do calcâneo - RR 1.6 (1.3–1.9). A ingesta atual de cafeína com RR de 1.3 (1.0 –1.5) e a sensibilidade de contraste de baixa frequência com RR de 1.2 (1.0 –1.5) foram fatores que tiveram um efeito sem significância estatística com o intervalo de confiança passando pelo 1,0. A caminhada como exercício,- RR 0.7 (0.5–0.9) foi um fator de proteção, pois as mulheres que caminhavam regularmente para se exercitar tinham um risco de fratura de fêmur 30%

menor que aquelas não caminhavam regularmente. Houve uma tendência de o risco diminuir com a distância percorrida por dia.. Após o acréscimo da densidade óssea no modelo de análise multivariado, os fatores de risco permaneceram significativamente associados com o risco de fratura do fêmur.

Estes autores ainda avaliaram a associação entre o número de fatores de risco, a densidade óssea, e previsão para fratura de fêmur: dos 15% das mulheres que tiveram cinco ou mais dos fatores de risco entre os 16 observados, a incidência fratura de fêmur por 1000 mulheres-ano foi de 19 (IC 15 a 22); em comparação 47% das mulheres que tiveram dois ou menos fatores de risco apresentaram uma incidência por 1000 mulheres-ano de apenas 1,1 (IC 0,5 a 1,6) e 6% das mulheres que tiveram cinco ou mais fatores de risco e baixa densidade óssea do calcâneo (*in the lowest third for their age*) tiveram uma incidência de fratura de fêmur por 1000 mulheres-ano de 27 (IC 20 a 34)³⁸.

Ainda neste estudo de Cummings et al.³⁸ uma série de fatores que inicialmente estavam associados com o risco de fratura de fêmur, no modelo ajustado tiveram as associações diminuídas ou não ficaram estatisticamente significativo após o ajuste para outras variáveis. Entre eles encontram-se o fumo - RR 2.1 (1.4–3.3) após ajuste - RR 1.4 (IC 0.9–2.3), ingestão alcoólica - RR 0.7 (0.5–0.9) após ajuste RR 0.8 (0.6–1.1), o uso recente de terapia hormonal tireoidiana - RR 1.6 (1.1–2.3) após ajuste - RR 1.3 (0.9–2.0), o peso atual - RR 0.8 (0.7–0.9) após ajuste - RR 1.2 (0.9–1.4) e o pobre desempenho em quase todos os testes de função neuromuscular. Uma história de queda indicou um aumento do risco de fratura do fêmur - RR 1.6 (1.2–2.1) sendo que o risco aumentou em 30% para cada queda adicional, no entanto, após o ajuste para a incapacidade de sentar e levantar de uma cadeira, ficar quatro horas ou menos em pé e saúde precária, a história e o número de quedas também já não estavam significativamente associados com o risco de fratura de fêmur - RR 1.4 (1.0–2.1).

Dargent-Molina et al⁶⁹ realizaram um estudo prospectivo, que recrutou 7.575 mulheres com idade ≥ 75 anos de janeiro de 1992 a janeiro de 1994 em cinco áreas da França, a fim de identificar os principais fatores de risco intrínsecos relacionados à queda para ocorrência de fratura proximal de fêmur, independente da DMO. Para identificação da ocorrência de fratura, as pacientes foram contatadas por meio de carta ou telefone a cada quatro meses para verificar se haviam sofrido fratura. Foram observados que alguns fatores avaliados aumentavam significativamente o risco de ocorrência de queda e conseqüentemente de fratura de fêmur.

Neste estudo de Dargent-Molina et al⁶⁹, o dano neuromuscular, medido pela incapacidade de andar em linha reta com os pés na posição tandem - RR 1,7 (1,4–2,0)

para score 1 e RR 5,2 (3,6–7,5) para score 4 (pior score) e por uma velocidade lenta ao caminhar - RR 2,2 (1,9–2,7) entre 0,71 a 0,86 m/s e RR 4,8 (3,2–7,4) $\geq 1,00$ m/s, foi particularmente associado ao aumento do risco de fratura. Os investigadores ressaltaram que os resultados encontrados neste estudo e aqueles observados por Cummings et al mostraram que tais medidas são também importantes na predição das quedas que podem levar a uma fratura de fêmur. Ainda referiram que este achado sugere que o dano neuromuscular pode ter diferentes papéis na ocorrência de fraturas de fêmur, pois pode não apenas aumentar o risco de queda, mas também influenciar a velocidade de um indivíduo, a coordenação e a resposta para se proteger durante uma queda.

Ainda identificaram que as medidas baseadas em desempenho para avaliar a capacidade física, particularmente danos no equilíbrio e no modo de andar, também são fortes preditores de risco de queda entre os idosos. O dano visual também foi identificado no estudo de Dargent-Molina et al⁶⁹ como um fator de risco importante, sendo que a força da associação aumentou com a gravidade do déficit visual - RR1,9 (1,5–2,3) para uma acuidade de 5–7/10 e RR 4,3 (3,1–6,1) para acuidade $\leq 2/10$. No estudo de Cummings et al³⁸ não foi encontrada associação significativa entre acuidade visual e risco de fratura de fêmur, apesar da percepção de profundidade prejudicada e da sensibilidade ao contraste terem sido significativos e serem preditores independentes de fratura de fêmur na análise multivariada daquele estudo. De acordo com Dargent-Molina et al⁶⁹ a diferença observada no estudo conduzido por eles e no estudo de Cummings et al³⁸ pode ter surgido da diferença da média de idade dos grupos estudados (80,5 anos versus 72,0 anos). Ainda de acordo com os autores, a acuidade visual prejudicada leva à percepção alterada dos obstáculos presentes no ambiente e, conseqüentemente, aumenta o risco do idoso escorregar ou tropeçar acidentalmente. Para estes, o déficit visual também pode aumentar o risco de queda, uma vez que pode diminuir a estabilidade postural, ou pode ter um efeito indireto na redução da mobilidade e da função física. Em uma análise bivariada deste estudo o uso de medicamentos ansiolíticos foi significativamente associado com o risco de fratura de fêmur - RR 1,4 (1,1–2,0).

No Brasil, além de serem escassos os estudos que avaliaram os fatores de risco para osteoporose e fratura de fêmur, assim como no caso de estudo sobre a incidência e prevalência, os poucos que existem também possuem limitações que comprometem a sua validade interna e externa, como amostra pequena, recrutada por demanda espontânea e geralmente retrospectivos.

Faisal-Cury & Zacchello⁷⁰ conduziram um estudo transversal com avaliação de

999 resultados de densitometrias ósseas realizadas por DXA de mulheres com idade de 50 a 96 anos, realizadas em laboratório privado, no município de São Paulo, onde foi aplicado um formulário contendo dados sócio-demográficos e do estilo de vida antes da realização do exame. Como resultado, 320 mulheres (32,7%) apresentaram osteoporose. Na análise univariada foram associadas com osteoporose as seguintes variáveis: faixa etária [61 a 70 anos - OR 2,67 (1,95-3,66)] e [71 a 96 anos - OR 5,17 (3,42-7,79)], tempo de amenorréia [6 a 10 anos - OR 1,75 (1,06-2,87)] e [11 a 49 anos - OR 4,06 (2,53-6,32)], etnia [branca - OR 1,0], menarca tardia [(13 a 15 anos - OR 1,27 (0,95-1,70)] e [16 a 21 anos - OR 2,09 (1,21-3,62)] e fratura prévia - OR 1,49 (1,07-2,09). As faixas crescentes de IMC [20,1 a 25,0 - OR 0,24 (0,10 a 0,56)]; [25,1 a 30,0 - OR 0,13 (0,05 a 0,33)]; [30,1 a 35,0 - OR 0,10 (0,04-0,25)] se associaram com menor risco de osteoporose. Segundo os autores, por se tratar de um serviço privado pode se supor que as mulheres avaliadas apresentaram fatores de risco para osteoporose, o que gerou o pedido do exame densitométrico e pode ter gerando uma prevalência de osteoporose superestimada em relação a outros grupos populacionais. Além disso, deve-se considerar que as mulheres deste estudo podem possuir um perfil sócio-demográfico diferente da maioria da população, inclusive da atendida pelo SUS, ou seja, essa amostra provavelmente não é representativa de outros grupos de mulheres brasileiras.

Ramalho et al⁶¹ realizou um estudo transversal e retrospectivo, onde comparou 73 pacientes com idade ≥ 65 anos que sofreram fratura proximal de fêmur e foram hospitalizados de março a novembro no Hospital São Paulo e no Hospital Servidor Público Estadual Francisco Morato Oliveira com um grupo de 50 pacientes com mesma idade e sem fratura atendidos no ambulatório de geriatria do Hospital São Paulo. As variáveis analisadas foram: peso, altura, índice de massa corpórea - IMC, hábito de vida (atividades domésticas, ingestão diária de cálcio, ingestão de café, hábito de fumar), história ginecológica (idade da menarca e menopausa, número de gestação e lactação), morbidade prévia, uso de medicamentos, história de fratura prévia e história familiar de osteoporose.

Os dois grupos deste estudo foram submetidos a uma avaliação do peso, altura e índice de massa corporal. Também responderam a um questionário com as seguintes perguntas sobre as variáveis de interesse, conforme citado acima. O tipo de fratura e o tratamento (cirúrgico ou conservador) também foram avaliados. No grupo fraturado, a razão de ocorrência de fratura proximal de fêmur encontrada entre sexos foi de 3,3 mulheres para 1 homem. Os resultados indicaram que o grupo de pacientes que não fraturaram era mais ativos, sendo que 88% realizava atividade em casa por período igual

ou superior a 4 horas por dia, em comparação a 47,9% no grupo dos que sofreram fratura ($P < 0,0001$). Também foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao IMC ($P < 0,02$), sendo a média e mediana no grupo que não fraturou superiores às do grupo que sofreu fratura. Segundo o autor, a causa principal da fratura foi queda (87,7%), corroborando com os dados observados na literatura.

Assim como no estudo de Ramalho et al⁶¹ outros estudos tem apontado a queda como um fator de risco para fratura, no entanto, há que se ressaltar que os fatores de risco para queda não são necessariamente fatores de risco para fratura de fêmur. Vários são os fatores de risco para fratura de fêmur, conforme já discorrido acima. Já entre os fatores de risco de queda, que são, na sua maioria, facilmente identificáveis e potencialmente reversíveis⁷¹ destacam-se: a fraqueza muscular; a anormalidade da marcha ou equilíbrio; a deficiência visual; o uso de hipnóticos, sedativos, diuréticos e antihipertensivos; doenças neurológicas como doença de Parkinson e acidentes vasculares; problemas nos pés com artrite e o *layout* do ambiente doméstico (como por exemplo, chão escorregadio e uso de tapetes). Há, obviamente, uma grande interseção entre os fatores de queda e de fratura de fêmur osteoporótica, já que os fatores que produzem queda também podem resultar em fratura de fêmur osteoporótica. Por outro lado, a prevenção da queda não inclui todas as medidas que visam a prevenção da FFO. Portanto, as intervenções preventivas para redução do risco de queda é de fundamental importância para evitar as consequências geradas pela mesma, no entanto, somam-se a essas, outras intervenções que visam reduzir diretamente o risco da FFO, como é o caso do uso de antiosteoporóticos, a atividade física freqüente, dentre outros.

4.5 – Promoção da Saúde com Enfoque na Osteoporose e Fratura de Fêmur

Ao longo da História Natural da fratura de fêmur osteoporótica, várias intervenções podem ser propostas para prevenir ou diminuir os danos causados pela mesma. Estas medidas vão desde promoção da saúde até a reabilitação, passando por todos os níveis de prevenção.

A prevenção primária/promoção da saúde seria voltada para uma população mais jovem, e teria como objetivo favorecer o aumento do pico de massa óssea, que se dá entre os 20 e 30 anos de idade^{72,73}. Dentre as intervenções, pode-se citar a ingestão de alimentos ricos em cálcio (ex.: leite), o aumento à exposição solar, favorecendo a disponibilidade de cálcio e de vitamina D no organismo e a prática de atividade física regular, melhorando a força muscular. É importante ressaltar que as intervenções de prevenção de quedas trazem benefícios não apenas em relação à prevenção da

osteoporose, pois, além disso, elevam a qualidade de vida das pessoas. De acordo com Henderson⁷⁴ os exercícios físicos realizados durante as fases de crescimento e de desenvolvimento determinam um ganho de 7 a 8% de massa óssea no indivíduo adulto, reduzindo os riscos de fratura na idade avançada.

Segundo MacLean et al⁷⁵ o pico de massa óssea adquirido é mantido durante os 30 e 40 anos com a ingestão adequada de cálcio, disponibilidade de vitamina D e exercícios, portanto o estímulo desses hábitos também são fundamentais como medidas de prevenção e promoção da saúde.

Após a menopausa a taxa de perda óssea é relativamente alta, Prestwood⁷² refere uma perda entre 3 a 7% por ano, por um período de até 7 anos. Após este período a perda óssea continua com uma taxa mais lenta, segundo a autora, entre 1 e 2 %. Há estudos que demonstram que exercícios com carga de peso moderada como caminhadas e cooper, promovem aumento do conteúdo mineral nos ossos de mulheres na pós-menopausa⁷⁶. Segundo Morais & Burgos⁷⁷ o consumo adequado dos nutrientes envolvidos no metabolismo ósseo pode prevenir ou reduzir a incidência de doenças ósseas, dentre elas, a osteoporose

Diante da ocorrência da fratura a proposta seria adotar medidas secundárias e terciárias de forma a diminuir ao máximo o dano e reconduzir os indivíduos à suas funções de antes da fratura.

Muitas fraturas, principalmente dos membros, que ocorrem em pessoas idosas são precipitadas por quedas. Segundo Woolf & Akesson⁷⁸ 90% das fraturas de fêmur são decorrentes de quedas, sendo que o risco de quedas aumenta com a idade. Portanto é importante que medidas preventivas sejam tomadas visando a prevenção da queda.

De acordo com Emkey & Ettinger⁷⁹ a atividade física e ingestão de cálcio e vitamina D são os maiores contribuintes da saúde óssea. Para Feskanich et al⁸⁰ o exercício físico exerce um importante efeito na saúde óssea do indivíduo idoso, sendo que as caminhadas representam a prática mais comum de atividade física entre indivíduos idosos e o efeito de tal prática tem se relacionado com redução no risco de fraturas do fêmur proximal. De acordo com Lipsitz⁸¹ o músculo mantém sua habilidade de melhorar sua performance quando submetido a um treino de resistência, ganhos no tônus muscular do quadríceps com esse tipo de treino levam a mudanças significativas na massa muscular, o que sugere que a atividade física resulta no recrutamento de unidades motoras adicionais.

Feskanich et al⁸⁰ realizaram um estudo de coorte (Nurses' Health Study) em 11 estados americanos a partir de 1986, onde acompanharam por 12 anos 61.200 mulheres

(enfermeiras) na pós-menopausa com idade entre 40 e 77 anos, que não apresentavam câncer, doença cardiovascular ou osteoporose no início do estudo. No período de avaliação 415 fraturas de fêmur proximal foram identificadas, e após ajuste para outras variáveis, o risco de fraturas foi 6% menor para cada hora de caminhada semanal. As mulheres que caminhavam pelo menos 8 horas por semana tiveram uma redução de 55% no risco de fraturas (RR=0,45; IC 95%=0,32-0,63) quando comparadas com aquelas consideradas sedentárias (menos que uma hora semanal de caminhadas). Portanto, houve uma redução no risco com o aumento no nível de atividade física, e mesmo naquelas mulheres que caminhavam pelo menos quatro horas por semana a redução foi de 41% (RR=0,59; IC 95%= 0,37-0,94).

Frazão e Naveira¹⁸ referem que a influência de fatores comportamentais se mantém nas mulheres em idade avançada, reforçando o papel das medidas preventivas na prática médica e das políticas de promoção de saúde voltadas ao envelhecimento saudável.

Portanto, percebe-se que várias medidas de promoção da saúde e preventivas, seja de forma primária ou secundária, podem trazer benefícios, tanto na diminuição da ocorrência de osteoporose e da fratura de fêmur quanto na melhoria da qualidade de vida das pessoas.

4.6 – Tratamento da Osteoporose e Prevenção da Fratura

Considerando que a principal consequência da osteoporose é a ocorrência de fraturas, o seu tratamento deve ter um enfoque em medidas medicamentosas e não-medicamentosas, que visem à diminuição do risco de ocorrência de fraturas e suas consequências. De acordo com Åkesson²⁴ o manejo da osteoporose deve ser focado nos seguintes aspectos: a massa óssea deve ser maximizada, a ocorrência de fraturas deve ser prevenida e as pessoas que já apresentaram fraturas devem ser reabilitadas a fim de minimizar a ocorrência de dor, limitação das atividades e restrição na participação de atividades sociais.

Para Emkey & Ettinger⁷⁹ o sucesso no tratamento de pacientes com um risco aumentado de fraturas possui vários pré-requisitos: primeiro, os pacientes com risco para osteoporose e fraturas osteoporóticas devem ser identificados; segundo, um planejamento deve ser desenvolvido considerando a possibilidade de mudanças no estilo de vida e a necessidade de uso de antiosteoporóticos; terceiro, e fundamental a educação, em longo prazo, dos pacientes, de forma a melhorar a aderência tanto no uso dos medicamentos quanto nas mudanças no estilo de vida.

De acordo com Dawson- Hughes⁸² o aumento do conhecimento sobre os fatores de risco para osteoporose e fraturas, bem como a disponibilidade de meios não invasivos de medida da densidade e massa óssea podem ajudar a identificação de pacientes com fatores de riscos.

Vários são os estudos que tem avaliado o efeito de medicamentos no aumento da densidade óssea e, não muitos, na redução do risco de fraturas vertebral, não vertebral, dentre outras. Os medicamentos antiosteoporóticos atualmente disponíveis atuam em um ou mais dos fatores locais ou sistêmicos responsáveis pelo equilíbrio entre a reabsorção e formação óssea. Os mais utilizados são os bifosfonatos (etidronato, ibandronato, alendronato, ácido zoledrônico e risedronato), o raloxifeno, o cálcio e a vitamina D, a calcitonina, a teriparatida, a tibolona (não registrada no Brasil para tratar osteoporose). O ranelato de estrôncio e a terapia hormonal, que possui restrições quanto ao uso devido aos seus eventos adversos.

Alguns fatores interferem no sucesso do tratamento medicamentoso da osteoporose, o mais comum é o problema da adesão e aderência. De acordo com Badamgarav & Fitzpatrick⁸³ a baixa aderência está associada com resultados negativos no tratamento da osteoporose, incluindo o aumento no risco de fratura. Para Cramer & Silverman⁸⁴ a baixa adesão e aderência estão entre as razões que mais influenciam a falência da farmacoterapia na prática clínica, que variam de leves a graves, dependendo das características da droga, estado e severidade da doença

4.7 – Tratamento da Fratura de Fêmur Osteoporótica

O objetivo do tratamento da fratura proximal de fêmur é prevenir a progressão da incapacidade funcional e restaurar a função do membro a um nível semelhante ao momento pré-fratura.

É consenso que o tratamento, para a maioria das fraturas de fêmur proximal, é o cirúrgico, com exceção de casos onde o paciente apresenta co-morbidades que contraindiquem a cirurgia, tornando-se necessário o tratamento conservador. Para Jain et al⁸⁵ nas condições atuais do tratamento cirúrgico, a abordagem conservadora, com repouso no leito associado à mobilização precoce, deve ser exclusivamente empregada diante da impossibilidade total de cirurgia, pois as taxas de mortalidade nos primeiros 30 dias podem ser 2,5 vezes maiores.

As fraturas proximais de fêmur se dividem em intracapsulares (que inclui a fratura de colo de fêmur) e extracapsulares (que inclui as fraturas pertrocantéricas, também chamadas de trocantéricas, intertrocantéricas ou transtrocantéricas, e

subtrocantéricas)⁸⁶. O tratamento cirúrgico das fraturas extracapsulares quase sempre é realizado por meio da redução e fixação interna (placa e parafuso). Já para as fraturas intracapsulares, o tratamento cirúrgico é dependente da idade do paciente, nível de atividade, o estado de saúde e da avaliação e experiência do cirurgião⁸⁷.

É importante salientar que, para ser submetido ao procedimento anestésico e cirúrgico, o paciente deve estar clinicamente compensado⁸⁸. Portanto, as co-morbidades devem ser diagnosticadas e tratadas no pré-operatório⁸⁹.

Para Cunha, et. al.⁹⁰ o atraso na cirurgia e na mobilização pode afetar funcionalmente e aumentar as complicações associadas ao repouso prolongado, como tromboembolismo, infecção do trato urinário, atelectasia e úlcera de pressão.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia e o Colégio Brasileiro de Radiologia⁸⁹ a reabilitação pós-operatória para os pacientes com fratura do colo femoral deve ser multidisciplinar, sendo que a equipe deve ser composta por ortopedista, geriatra, fisioterapeuta, nutricionista e psicóloga. Com isso, o risco de falha da cirurgia e do desenvolvimento de problemas clínicos poderá ser diminuído, além de ocorrer uma recuperação mais rápida⁹¹. Ainda de acordo com a Sociedade e o Colégio⁸⁹ o início da reabilitação se dá logo após o final da cirurgia, onde se iniciam exercícios isométricos por 24 a 48 horas de pós-operatório.

5 – OBJETIVOS

5.1 – Objetivo Geral:

Realizar uma avaliação comparativa, da efetividade, de tecnologias relevantes associadas à prevenção secundária e ao tratamento da fratura de fêmur osteoporótica, em mulheres com idade ≥ 65 anos, visando delinear estratégias para a gestão da incorporação dessas tecnologias.

5.2 – Objetivos Específicos

- 5.2.1 Analisar os estudos de síntese disponíveis sobre as tecnologias terapêuticas utilizadas na prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica (com foco na eficácia, efetividade e segurança) em mulheres na pós-menopausa;
- 5.2.2 Estimar a efetividade das tecnologias de prevenção secundária da fratura de fêmur osteoporótica e compará-la com a não adoção de medidas de prevenção (conduta tradicional);
- 5.2.3 Levantar os dados sobre a ocorrência de fratura de fêmur osteoporótica em mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no Sistema Único de Saúde - SUS, utilizando o banco de dados do Sistema de Informações hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS;
- 5.2.4 Estimar a efetividade dos tratamentos da fratura de fêmur osteoporótica correntes no SUS em geral, utilizando o banco de dados do SIH/SUS;
- 5.2.5 Estimar a efetividade dos tratamentos da fratura de fêmur osteoporótica no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia - INTO, utilizando o banco de um estudo realizado neste serviço;
- 5.2.6 Comparar a efetividade do tratamento da fratura de fêmur osteoporótica realizado no SUS em geral, versus o tratamento realizado no INTO;
- 5.2.7 Subsidiar um estudo de custo-efetividade sobre as tecnologias de prevenção secundária e de tratamento da fratura de fêmur osteoporótica com vista à gerência da incorporação de tecnologias dirigidas a esse problema de saúde pública;
- 5.2.8 Identificar as possíveis barreiras para a gerência da incorporação de tecnologias dirigidas ao problema da fratura de fêmur osteoporótica no SUS.

6 – METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa realizada com dados secundários publicados na literatura nacional e internacional, assim como em bases de dados do SIH/SUS e ainda em dados de pacientes de um estudo conduzido no INTO com foco nas implicações da osteoporose, mais especificamente na ocorrência de fratura de fêmur osteoporótica em mulheres com idade ≥ 65 anos.

Para isso foi utilizada a análise de decisão, um método quantitativo que usa a análise estatística, e que têm sido desenvolvidas visando auxiliar na decisão sobre tecnologias a serem utilizadas, tanto individualmente com coletivamente⁹².

Assim, foi elaborado um estudo de análise e síntese de dados de conhecimento disponíveis sobre esse tema, conforme o modelo subjacente de análise de decisão descrito abaixo.

Neste trabalho foi adotada a definições de osteoporose e osteopenia definidas pela OMS.

6.1 – Modelo Subjacente à Análise de Decisão

Para a delimitação do modelo de análise de decisão a ser explorado neste trabalho, e considerando a complexidade do tema osteoporose, foi construído inicialmente um modelo subjacente de análise de decisão preliminar, que segue abaixo:

Várias intervenções podem ser propostas no decurso da História Natural da Doença (HND) osteoporose, com potencial de modificá-las, tanto no sentido de prevenir, como diminuir os danos causados pela mesma (figura 1). Foi considerado como Horizonte Clínico da Doença, para fins desta avaliação, o momento da fratura de fêmur osteoporótica.

De acordo com o esquema da história natural de doença, apresentado na fig. 1, observa-se que as medidas de prevenção primária da osteoporose podem ser direcionadas a uma população mais jovem, principalmente crianças e adolescentes, com objetivo de aumentar o pico de massa óssea, que é atingido entre os 20 e 30 anos de idade^{72,73}. Dentre essas intervenções, podem-se citar a ingestão de alimentos ricos em cálcio (ex.: leite), o aumento à exposição solar, favorecendo a disponibilidade de cálcio e de vitamina D no organismo e a prática de atividade física regular^{72,73,74,75}.

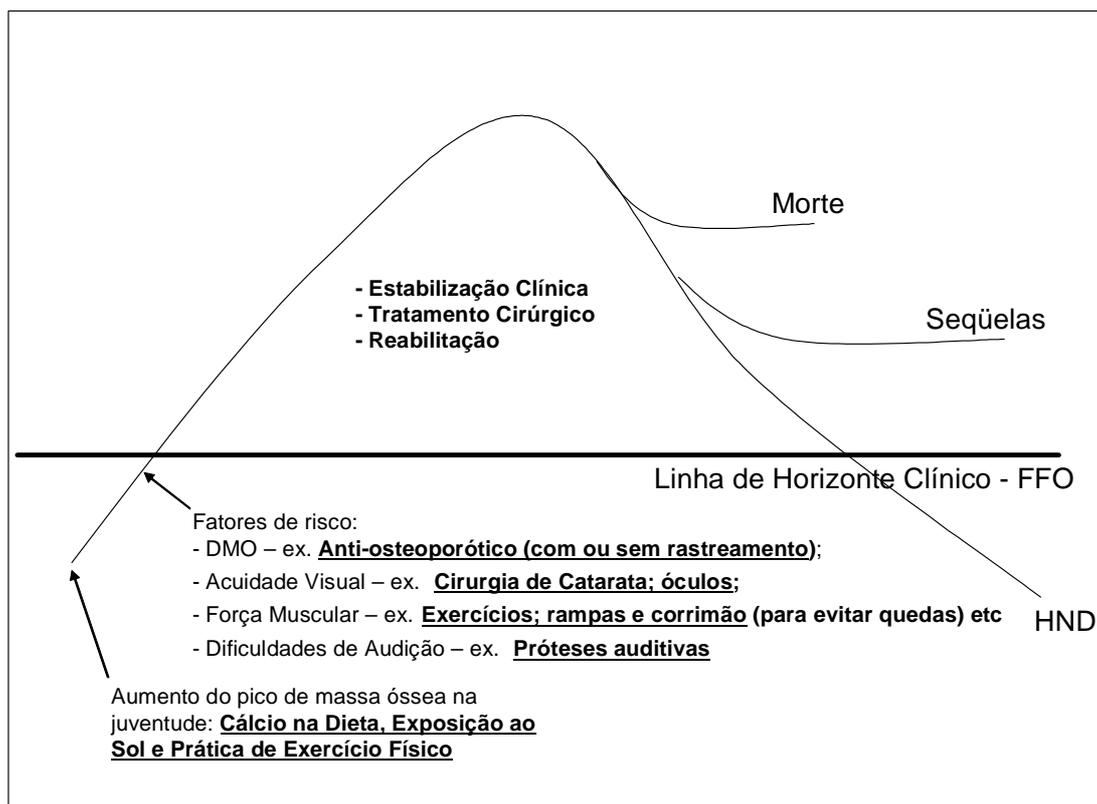


Figura 1 – Esquema da História Natural da Doença (HND)

Já as medidas de prevenção secundária podem ser direcionadas para população idosa e, considerando os fatores de risco para a ocorrência de fratura osteoporótica nessa população, algumas alternativas podem ser adotadas visando^{76,77,78,80,81}:

1. Aumento da DMO:

- ⇒ Detecção de grupos com baixa DMO (rastreamento) e administração de antiosteoporóticos como bisfosfonados [(alendronato, ibandronato, risedronato), cálcio, calcitonina, teriparatida, raloxifeno, ranelato de estrôncio, etc];
- ⇒ Suplementação de cálcio (associada ou não à vitamina D) sem rastreamento de pacientes de risco.

2. Prevenção de quedas, ex.:

- ⇒ Medidas visando melhorar a acuidade visual;
- ⇒ Medidas visando melhorar a força muscular do quadríceps;
- ⇒ Uso de órtese para apoio da deambulação.

Na hipótese de não ser conduzida medida da prevenção da FFO (sendo seguido o curso natural da doença) ou nos casos de falhas nas estratégias de prevenção, a ocorrência da fratura poderá ser um desfecho inevitável, havendo com isso, a

necessidade de intervenção para o tratamento da mesma. Portanto, considerando o princípio da integralidade das ações do SUS, além de medidas preventivas, é fundamental que a atenção à FFO esteja bem estruturada no SUS.

A primeira etapa da atenção à FFO é a estabilização clínica e preparo do paciente para a cirurgia. A segunda etapa é a cirurgia, para a qual existem várias técnicas e tipos de próteses que podem ser utilizadas. Logo após a cirurgia, deve-se iniciar a reabilitação do paciente e, após a alta hospitalar, a reabilitação deve ser continuada em nível domiciliar ou ambulatorial, pois, caso isto não ocorra, o tônus muscular não será suficientemente recuperado.

Independentemente do tipo de intervenção, para os programas de preventivos a ocorrência de fraturas é o desfecho de interesse, ao passo que, para o tratamento da fratura, são desfechos de interesse a cura, morte ou incapacidade.

Considerando a história natural de doença e o discorrido acima, percebe-se que a osteoporose é uma condição que pode ser trabalhada com diferentes árvores de decisão, ponderando-se os diferentes recortes da população dentro dos sub-grupos de idades, fatores de risco associados, diferentes intervenções (promoção da saúde, prevenção primária, prevenção secundária e tratamento da fratura osteoporótica), desfechos e elementos de custos. Considerando o tempo e a complexidade do tema, para este trabalho, portanto, foram delimitados preliminarmente dois recortes a serem explorados:

O **Primeiro recorte**: refere-se à avaliação da efetividade de tecnologias de prevenção secundária, considerando como alternativas de intervenção (Figura 2): 1. Tecnologia de rastreamento de DMO seguida de administração de antiosteoporóticos; 2. Suplementação de cálcio e vit. D sem rastreamento; 3. Não intervir e acompanhar a história natural da doença.

Conforme afirma Krauss³¹, a racionalidade para o uso da densitometria óssea ou outro instrumento diagnóstico em uma estratégia de intervenção para o problema da osteoporose é de que a identificação de um subgrupo de mulheres com baixa densidade óssea, e com risco aumentado de fraturas, serviria de base a uma terapia efetiva (prevenção secundária), resultando em menos fraturas no futuro.

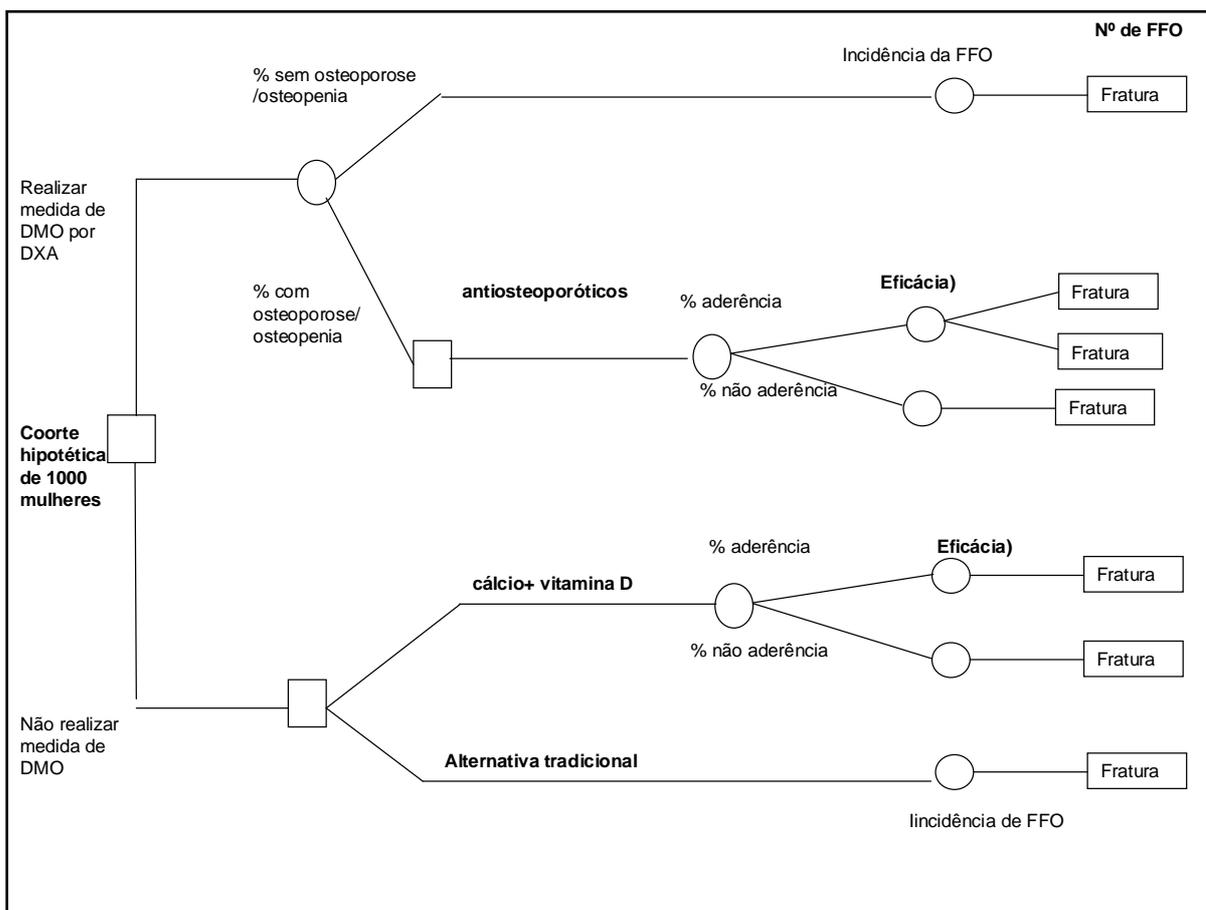


Figura 2 – Árvore de decisão preliminar 1 - Tecnologias de Prevenção Secundária: rastreamento seguido de uso de antiosteoporóticos versus não intervenção na história natural de doença

O **segundo recorte** diz respeito ao tratamento da fratura de fêmur osteoporótica (estabilização clínica + tratamento cirúrgico + reabilitação), sendo as alternativas de intervenção (Figura 3): 1. Tratamento da fratura de fêmur osteoporótica realizado no âmbito do SUS em geral; 2. Tratamento da fratura de fêmur osteoporótica realizado em um centro de excelência do SUS, neste caso o INTO.

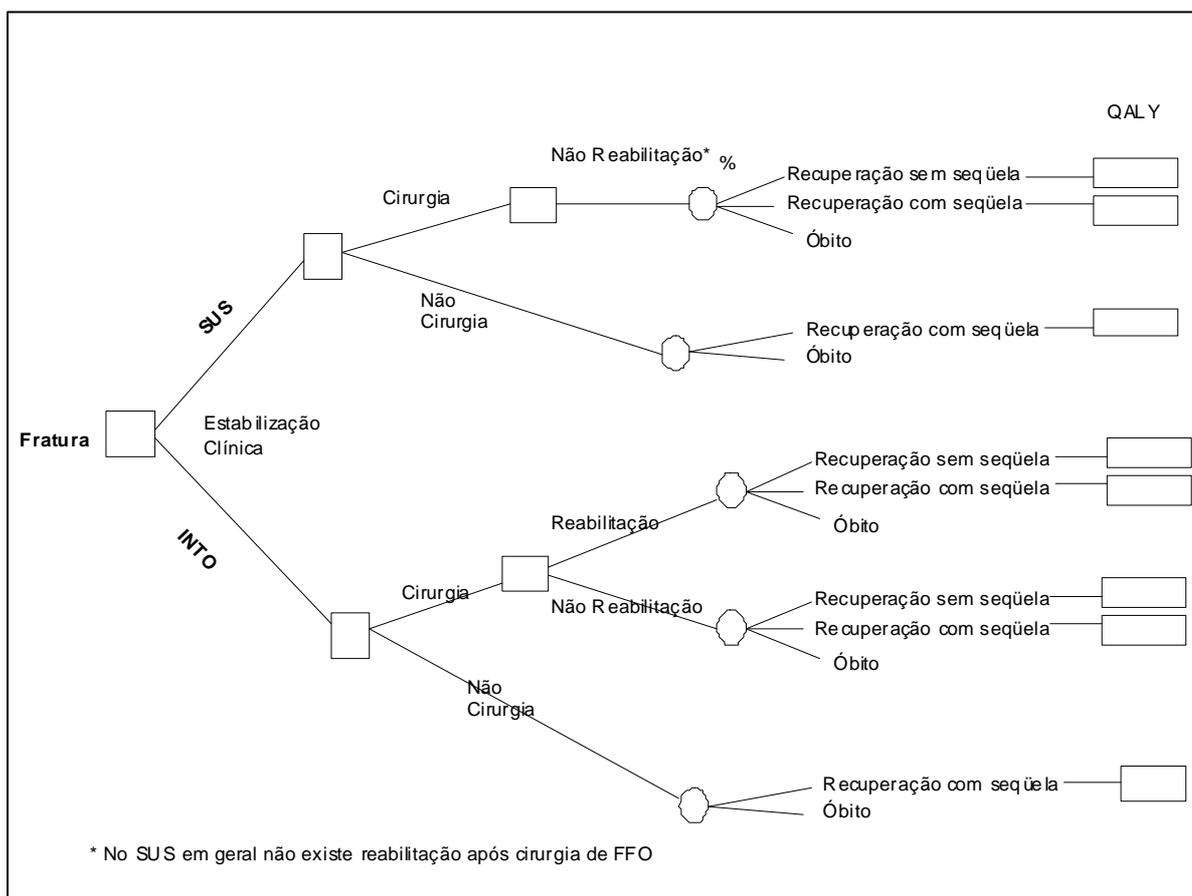


Figura 3 – Árvore de decisão preliminar 2 - Tratamento da FFO no SUS e no INTO

Para as análises de decisão preliminares (primeiro e segundo recorte) deste trabalho, algumas propostas foram avaliadas sumariamente, a partir das evidências disponíveis, para que fossem selecionadas as alternativas da árvore de decisão que seriam analisadas mais cuidadosamente. Foram arbitradas as propostas considerando como foco para intervenção a população assistida pelo SUS, bem como o impacto dessa intervenção para a saúde pública.

As evidências disponíveis foram a base dos pressupostos das alternativas a serem analisadas. Foram arbitrados valores para variáveis para as quais as evidências não estiveram disponíveis.

6.2 – Racional da Análise de Decisão

Considerando as incertezas relacionadas às intervenções associadas a diferentes momentos da história natural da osteoporose, aos possíveis desfechos e a outras informações relevantes tais como: fatores de risco para osteoporose, prevalência da osteoporose, acurácia prognóstica, incidência da FFO, eventos adversos associados ao tratamento, tamanho da eficácia para diferentes grupos e duração do benefício, adesão e

aderência, entre outras, foi construído um protocolo de análise de decisão preliminar onde constam as variáveis e informações a serem consideradas:

6.2.1 – Variáveis que foram consideradas para a análise de decisão

I – População: Mulheres na pós-menopausa com idade ≥ 65 anos.

Conforme discorrido na introdução dessa dissertação, as mulheres na pós-menopausa possuem uma taxa de estrógenos diminuída, o que leva a um acréscimo da absorção óssea que, associada a outros fatores, aumenta o risco de osteoporose e também da FFO¹⁵.

A idade é um fator de risco para fratura³⁸, sendo que há estudos²⁶ que apontam para uma maior ocorrência de fraturas osteoporóticas em mulheres mais idosas. Portanto, foi considerada a faixa etária de mulheres acima de 65 anos nas análises de decisão preliminares, a fim de se avaliar se essa população se beneficiaria com um programa de rastreamento.

II – Desfechos intermediários: ocorrência de fratura de fêmur osteoporótica em mulheres na pós-menopausa.

A FFO tem sido apresentada como o evento que resulta no maior impacto da doença em termos de mortalidade e incapacidade, sendo um importante indicador para avaliar intervenções preventivas³¹.

Portanto, como medida de desfecho intermediário, foi considerada como FFO as fraturas localizadas na região anatômica superior do fêmur, que, segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID 10, décima revisão, versão 2003⁹³, correspondem a: S72.0 (fratura de colo de fêmur); S72.1 (fratura pertrocantérica, também chamada de fratura trocantérica, intertrocantérica ou transtrocantérica) e S72.2 (fratura subtrocantérica).

III – Desfechos finais: número de anos de vida ajustados por qualidade (QALYs)¹, considerando as possibilidades de desfechos decorrentes do tratamento da FFO, que foram definidas neste estudo como: probabilidades de óbito durante a internação, de recuperação sem seqüelas e de recuperação com seqüelas decorrentes de fraturas de

¹ QALY (quality adjusted life years) = AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade). Medida de desfecho freqüentemente utilizada em estudos de custo-efetividade. Tem o objetivo de valorizar não apenas o tempo a mais de vida que determinada tecnologia em saúde proporciona em relação à outra, mas também a qualidade desse aumento de vida. Convencionalmente, tem sido calculado multiplicando-se o valor da qualidade de vida em um determinado estado de saúde pela duração daquele estado.

fêmur osteoporótica tratadas em serviços do SUS em geral e no INTO.

Na estimativa destes desfechos foram consideradas informações relevantes sobre as intervenções para a correção da fratura como: tempo decorrido entre a fratura e a intervenção cirúrgica, acesso à reabilitação, comorbidades prévias à fratura, avaliação pré cirúrgica, entre outras.

IV – Eventos intermediários: taxa de adesão e aderência ao rastreamento, taxa de adesão e aderência aos medicamentos, tipos e taxas de eventos adversos associados com os medicamentos antiosteoporóticos, tipo de cirurgia.

A adesão e aderência ao medicamento são fatores que interferem na efetividade dos medicamentos⁹⁴. Já os eventos adversos podem levar ao abandono do tratamento ou diminuição da adesão e aderência do paciente ao medicamento, além disso, também pode causar impacto na qualidade de vida.

V – Intervenções

Conforme já discutido, foram realizados dois recortes, o primeiro refere-se à efetividade de medidas de prevenção secundária e o segundo recorte diz respeito ao tratamento da fratura de fêmur osteoporótica em serviços distintos. Portanto, as intervenções relacionadas esses recorte foram:

Medidas de prevenção secundária - rastreamento (detecção + intervenção)

- **Tecnologia de detecção utilizada para o *Screening*:** medida de DMO do colo femoral por DXA.

Conforme já discutido, a DXA é o método de escolha para identificação de mulheres com osteoporose e osteopenia por ser uma das tecnologias mais recentes de avaliação da DMO – considerado padrão ouro – e que tem sido amplamente utilizada para o diagnóstico de pacientes com osteoporose/osteopenia, inclusive no âmbito do SUS. É o método indicado pela OMS e foi a tecnologia escolhida para o estudo de Krauss (2003), que está sendo atualizado nesse trabalho.

Tomando como base os resultados do estudo de Marshall⁵³, que verificou que a medida do fêmur tem um melhor valor preditivo para fraturas de fêmur (risco relativo de 2,6 (2,0 a 3,5), foi considerada para a avaliação da DMO a medida tomada no sítio femoral, uma vez que este trabalho teve como foco a FFO.

- **Intervenções terapêuticas:** uso de antiosteoporóticos; suplementação de cálcio e vitamina D.

Conforme modelo subjacente de análise de decisão, foram avaliadas as possibilidades terapêuticas a serem utilizadas na prevenção secundária da fratura de fêmur. Existem medicamentos que vem sendo referidos como efetivos na alteração da DMO e prevenção de fratura em revisões e diretrizes médicas que se qualificam como baseados em evidências científicas, sendo denominados de antiosteoporóticos. Entre estes destacam-se os bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico), o ranelato de estrôncio, a tibolona, o raloxifeno, a teriparatida e a calcitonina. Além desses, também destacam-se a terapia de reposição hormonal e o cálcio e vitamina D.

No Brasil, alguns desses medicamentos constam da lista de medicamentos excepcionais pagos pelo SUS (como é o caso do alendronato, do cálcio, do calcitriol e da calcitonina sintética de salmão). O alendronato, o calcitriol e o cálcio ainda constam da RENAME2. Ainda no Brasil, as diretrizes para tratamento de osteoporose, publicadas em 2002, indicam os seguintes medicamentos: bifosfonatos (alendronato, risedronato e pamidronato), carbonato de cálcio, vitamina D, calcitonina e raloxifeno⁵⁸.

As diretrizes do National Osteoporosis Foundation - NOF recomendam as seguintes intervenções medicamentosas: bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrônico), calcitonina, terapia hormonal, raloxifeno, teriparatida. O medicamento ranelato de estrôncio não está indicado nas diretrizes do NOF por não terem registro no FDA.

Foi realizada uma avaliação preliminar dos antiosteoporóticos citados acima e destes foram excluídos da análise preliminar:

– A tibolona, que é um medicamento usado na Europa para o tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa e para prevenção da osteoporose. No Brasil, é aprovado para uso no tratamento da doença de Paget, sendo que não possui registro como antiosteoporótico e por este motivo foi excluído como opção terapêutica neste estudo.

– A teriparatida apresenta um alto custo mensal, de aproximadamente R\$ 1.750,00, muito superior a outros medicamentos aprovados para o tratamento da osteoporose, tal como o alendronato, e por essa razão foi excluída da análise.

– Com referência a calcitonina, relatório de pesquisa⁹⁵ já apontava que poucos estudos que avaliaram esse medicamento apresentam qualidade metodológica satisfatória. Dessa maneira, sua análise ficou condicionada à existência de novos ensaios clínicos randomizados controlados que superassem as deficiências apontadas,

2 RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais editada pelo Ministério da Saúde.

como isso não ocorreu, também foi excluído da análise preliminar.

– Com relação ao raloxifeno, a proposta era que o mesmo fosse avaliado caso houvesse novos estudos sobre sua eficácia na prevenção da FFO e cujos resultados se mostrassem iguais ou superiores àqueles observados com o uso do alendronato. Como isso não ocorreu, o mesmo também foi excluído. É importante ressaltar que esse medicamento aumenta o risco de ocorrência de trombose venosa profunda, em valor semelhante ao observado na terapia hormonal, no entanto, possui indicação para redução do risco do câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa.

– A terapia hormonal, apesar de eficaz, apresenta limitações dado o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, sendo indicada para grupos específicos.

Foram definidos como medicamentos a serem analisados preliminarmente a depender da existência de evidências: bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrônico), o ranelato de estrôncio e o cálcio e vitamina D.

O alendronato foi avaliado no estudo de Krauss³¹ que na época já mostrada uma eficácia de 50% na redução do risco de fratura de fêmur. Dessa maneira, as evidências sobre sua eficácia foram atualizadas. O risedronato foi avaliado, pois há estudos que têm apontado que o risedronato apresenta uma eficácia semelhante à do alendronato. O ibandronato tem uma posologia mensal (no caso do comprimido), o que pode interferir na adesão e aderência ao tratamento.

Estudos apontam que o ranelato de estrôncio e o ácido zoledrônico reduz o risco de fratura vertebral e não vertebral. Estes medicamentos foram incluídos por serem tecnologias mais recentes e que não foram avaliados no estudo de Krauss (2003)³¹, pois à época não havia evidências suficientes sobre os mesmos.

Também foi considerado o uso de cálcio e vitamina D, por terem sido consideradas alternativas de baixo custo no estudo de Krauss³¹.

Portanto, foi buscado evidências sobre a eficácia na prevenção de fraturas na população de interesse dos antiosteoporóticos selecionados preliminarmente. Após isso, aqueles que se mostraram mais efetivos na prevenção de fratura de fêmur foram inseridos na análise de decisão definitiva, a fim de avaliar a relevância de sua inclusão em um programa de *screening* do SUS em relação à sua efetividade e ao seu custo-efetividade e custo-utilidade.

Intervenções para tratamento da fratura de fêmur: Intervenções para tratamento da fratura de fêmur realizadas no SUS e no INTO.

Foram buscadas informações referentes ao tempo desde a fratura até a cirurgia,

tempo de internação, avaliação pré-operatória, tipo de cirurgia, reabilitação, taxa de mortalidade e incapacidade nesses dois contextos.

- **Custos:** referentes ao rastreamento, medicamentos, internação, intervenção cirúrgica (inclusive prótese de quadril) e reabilitação. Esse item foi explorado em outro trabalho visando a análise de custo-efetividade das tecnologias analisadas neste estudo.

6.3 – Dados para Análise de Decisão

6.3.1 – Primeiro Recorte:

Para a definição das opções tecnológicas para prevenção secundária FFO e preenchimento da primeira árvore de decisão, foi necessário obter informações relacionadas: à eficácia dos antiosteoporóticos na prevenção de fratura de fêmur; taxas de adesão e aderência ao uso desses medicamentos; estimativa das taxas de osteoporose e osteopenia da população brasileira, estimativa da acurácia da DXA na detecção de pessoas com osteoporose e osteopenia e na predição do risco de fratura na população brasileira e estimativa da taxa de fratura de fêmur na população de mulheres brasileira.

O resultado em saúde de interesse para a análise da efetividade das tecnologias de prevenção secundária foi a “ocorrência de fratura de fêmur osteoporótica em mulheres com idade ≥ 65 anos”, pois este resulta no maior impacto da doença em termos de mortalidade e incapacidade, sendo um importante indicador para avaliar intervenções preventivas³¹. Para a estimativa do número de fraturas ocorridas foi considerando as possibilidades apresentadas em uma árvore de decisão para uma coorte hipotética de 1000 mulheres.

Esta etapa também contemplou uma atualização dos dados de uma avaliação tecnológica parcial sobre as tecnologias de prevenção secundária relacionadas à questão da osteoporose publicada por Krauss³¹. As tecnologias avaliadas no estudo de Krauss³¹ foram o programa de rastreamento (procedimentos diagnósticos e terapêuticos) versus a não realização de rastreamento associada ao tratamento tradicional de fratura de fêmur osteoporótica em mulheres na pós-menopausa. No braço da terapia antiosteoporótica, foram considerados o Alendronato e Hormonioterapia de Reposição (HTR), além de Cálcio e Cálcio associado à Vitamina D. Com a publicação de estudos posteriores, a HTR foi descartada como tecnologia de escolha para a prevenção e tratamento de osteoporose. Como foram utilizados dados do estudo de Krauss³¹ e considerando que a

mesma em seu estudo fez uma extensa busca de estudos que avaliaram a eficácia dos antiosteoporóticos, a busca por novas evidências sobre a eficácia dos antiosteoporóticos limitar-se-á a estudos publicados após 2001.

Na ausência de evidências serão utilizadas estimativas estabelecidas na avaliação tecnológica de Krauss³¹.

Para fins de análise de decisão foram consideradas mulheres na pós-menopausa com idade ≥ 65 anos. Também foi assumido, como fez Krauss³¹, que o benefício adquirido neste período acompanhará a paciente mesmo após a suspensão do medicamento.

6.3.1.1 – Eficácia dos Antiosteoporóticos

As informações relativas à eficácia dos antiosteoporóticos na prevenção de FFO em mulheres foram obtidas por meio de uma extensa busca bibliográfica. Foi estabelecido um protocolo contendo a estratégia de busca detalhada (Anexo A) onde constavam as bases de dados a serem consultadas: Medline/Pubmed e Embase; os tipos de estudos a serem buscados: Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados, Revisão Sistemática com ou sem metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados; as palavras chaves utilizadas: osteopor*, postmenopausal, osteoporoses, fractur*, hip fracture, femoral fractures, os nomes dos medicamentos: ibandronic acid, ibandronate, risendronate, alendronate, strontium ranelate, protelos, zoledronic acid; o limite de língua: inglês, espanhol e português; os desfechos de interesse, entre outras.

A seleção dos estudos foi realizada da seguinte maneira: aplicação do limites de busca –leitura do título de todos os estudos identificados – seleção daqueles com títulos condizentes com os critérios definidos no protocolo de busca – leitura dos resumos dos artigos selecionados – nova seleção daqueles com resumos condizentes com os critérios definidos no protocolo - leitura e análise dos artigos selecionados.

Os medicamentos selecionados para compor a primeira árvore de decisão foram aqueles que se mostraram eficazes nos estudos que tiveram como desfecho a ocorrência de FFO em mulheres e que preencheram os critérios definidos no protocolo da estratégia de busca.

Foram elaborados protocolos de análise contendo as informações necessárias a serem obtidas para a avaliação da qualidade e análise dos resultados de interesse dos estudos selecionados. Entre as informações contidas no protocolo de análise dos estudos de revisão sistemática e metanálise estão: o objetivo do estudo; os

antiosteoporóticos avaliados; os desfechos de interesse; a existência de protocolo do estudo; a estratégia de busca dos estudos; os critérios para inclusão e exclusão dos estudos; extração dos dados; homogeneidade; síntese dos dados e modelos estatísticos para análise estatística; avaliação da qualidade e peso dos ensaios clínicos incluídos; conclusões da revisão sistemática e resultado da metanálise (Anexo B). Entre as informações contidas no protocolo de análise dos ensaios clínicos randomizados estão: objetivo do estudo; metodologia; desenho dos estudos; local de realização do estudo; caracterização da população; desfechos; critérios de inclusão e exclusão; tipo de equipamento e *software* usado para detecção da DMO; tipo de intervenção (esquema de tratamento); tempo de acompanhamento; tipo de análise; aspectos éticos; resultados e perdas do estudo (Anexo C).

Ainda na avaliação da qualidade dos estudos, foram considerados os seguintes aspectos: método de randomização, presença e adequação da tabela pós-randomização com avaliação da comparabilidade dos grupos em relação aos fatores prognósticos mais relevantes, presença e manutenção do cegamento, origem e tamanho da amostra, tempo de seguimento, percentual de perdas, descrição do motivo das perdas, presença de exclusão após a randomização, presença de análise por intenção de tratamento.

Com base nas informações definidas nestes protocolos os dados dos artigos analisados foram extraídos e sumarizados em grades (Anexo E).

Considerando que, na maioria dos estudos, as fraturas da parte proximal do fêmur são também denominadas fraturas de quadril (*hip fracture*), estudos com estes termos foram avaliados e, quando pertinentes, aceitos neste trabalho como estudos de fratura proximal de fêmur.

6.3.1.2 – Dados sobre a aderência aos antiosteoporóticos

As informações referentes à aderência aos antiosteoporóticos foram extraídas, como desfecho secundário, dos estudos de eficácia dos medicamentos. Na ausência dessa informação nos estudos selecionados, foram buscados estudos que pudessem fornecer os dados de aderência do medicamento de interesse.

6.3.1.3 – Acurácia da medida de DMO por meio da DXA

Conforme explicitado no item racional da análise de decisão, a medida da DMO foi obtida por meio da DXA, no sítio femoral, por ter um melhor valor preditivo para

FFO.

Para a acurácia prognóstica da medida de DMO por DXA, foram adotados os valores obtidos em uma metanálise conduzida por Marshall et al⁵³, que analisou a capacidade preditiva para fratura de fêmur.

6.3.1.4 – Incidência de FFO na população geral de mulheres brasileiras usuárias do SUS.

Foi considerada uma incidência de 6% de FFO para a população geral de mulheres brasileiras com idade ≥ 65 anos, estimada no estudo de Krauss (2003)³¹, que considerou uma cobertura do SUS de 80%.

6.3.2 – Segundo Recorte

A árvore de decisão do segundo recorte comparou as alternativas de tratamento da FFO disponíveis no SUS e no INTO. Para isso, foram utilizadas informações das bases de dados do SIH/SUS e de um banco de dados parcial de um estudo realizado no INTO. Além disso, os dados foram complementados com base em informações disponíveis na literatura disponível, sobre a morbi-mortalidade e sobrevida associada à FFO.

Inicialmente, os bancos de dados foram trabalhados, de forma a se extrair informações de interesse sobre o perfil da população internada para tratamento de FFO no SUS e no INTO, em termos de faixa etária, frequência dos tipos de fraturas, mortalidade hospitalar, mortalidade por faixa etária e por tipo de fratura, tempo médio de permanência hospitalar, entre outras. Estes dados foram utilizados para fins de comparação dos dois serviços e também alguns foram utilizados para o preenchimento da árvore de decisão do segundo recorte. Para fins de comparação entre o INTO e o SUS, na árvore de decisão, foram utilizados os dados de mortalidade do SUS apenas referente à fratura de colo de fêmur e transtrocanterica, uma vez que os dados do INTO estão relacionados apenas a esses dois tipos de fraturas.

O banco de dados do INTO que foi utilizado neste estudo é originário de um banco de dados maior do projeto intitulado: Análise de custo-utilidade de alternativas para o problema das fraturas de fêmur osteoporóticas no Brasil, realizado por um grupo de pesquisa coordenado pela prof^a Dr Letícia Krauss. Este projeto consta de um estudo

de coorte prospectivo que envolveu a seleção, avaliação de várias informações por meio de questionários validados e acompanhamento multiprofissional de homens e mulheres internados no INTO para tratamento de fratura de colo de fêmur e fratura transtrocantérica entre junho de 2007 e junho de 2008. Para esta dissertação foram utilizados apenas os dados de mulheres com idade ≥ 65 anos. Este projeto seguiu todos os requisitos referentes às questões de ética em pesquisa. Os resultados desse projeto ainda não foram publicados.

Como alternativa de tratamento à FFO, foi considerado como padrão a estabilização clínica + tratamento cirúrgico + reabilitação.

Conforme explicitado no item “racional da análise de decisão”, o desfecho final foi o número de QALYs acumuladas em cada braço da árvore de decisão, considerando as probabilidades de desfechos decorrentes do tratamento da fratura de fêmur, que são: a probabilidade de recuperação sem seqüelas e respectiva média da diferença entre valores de QoL (medida de qualidade de vida) antes da fratura e valores de QoL 3 meses após a fratura, a probabilidade de recuperação com seqüelas e respectiva média da diferença entre valores de QoL antes da fratura e valores de QoL 3 meses após a fratura e a probabilidade de óbito durante a internação (mortalidade hospitalar) e até 3 meses após a fratura.

Na estimativa de QALY para o ramo da árvore de decisão destinado ao INTO, foram utilizados dados preliminares, obtidos pela medida da qualidade de vida por meio do instrumento Euroqol, do estudo realizado nesse serviço, assim como dados de estimativas de sobrevida do IBGE. No estudo do INTO, o número de QALYs foi medido três meses após a cirurgia.

Para os pacientes atendidos pelo SUS em geral, foram realizadas estimativas do percentual de pacientes que sobreviveram à fratura após três meses e que se recuperaram sem seqüela e com seqüela e seus respectivos QALYs.

Também foi estimada a efetividade em termos de anos de vida ganhos, no SUS e no INTO, das mulheres fraturadas com e sem seqüelas. Além disso, foi calculada a efetividade em termos de vidas salvas. Os cálculos foram realizados para um horizonte de tempo de 3 meses

Para o cálculo de anos de vida ganhos, as estimativas de sobrevida da população de interesse foram realizadas utilizando-se os dados da Tábua Completa de Mortalidade para a população do sexo feminino do ano de 2007, publicados pelo IBGE¹. Foi considerado que a população de mulheres com idade ≥ 65 anos e de mulheres fraturadas sem seqüelas após três meses de FFO possui a mesma expectativa de sobrevida. Para a

expectativa de sobrevida de mulheres fraturadas que ficaram com seqüelas, foi adotada uma diminuição da expectativa sobrevida dessa população em 25% em relação à população de mulheres em geral de mesma faixa etária, conforme o estudo de Christensen et al¹¹⁹. Diante da falta de evidências sobre o assunto, Christensen et al¹¹⁹ realizou esta estimativa com base na opinião de especialistas.

O banco de dados do SIH/SUS do ano de 2007 foi utilizado para a extração de dados relacionados aos casos de FFO atendidos no SUS. Foi realizado um recorte no banco de dados para selecionar as pacientes de sexo feminino com idade ≥ 65 anos com os seguintes diagnósticos: S72.0 (fratura de colo de fêmur); S72.1 (fratura pertrocantérica, trocantérica, intertrocantérica ou transtroantérica) e S72.2 (fratura subtrocantérica), que correspondem à fratura proximal de fêmur. Após esse recorte foi realizado novo recorte do banco de dados, de acordo com a variável “procedimentos realizados”, no sentido de excluir das internações inicialmente selecionadas aquelas relativas a complementações ou complicações da 1ª internação e aquelas que não visavam o tratamento da fratura de fêmur, ou seja, os procedimentos de: retirada de placa e parafuso, politraumatizado, alongamento muscular, retirada de prótese de substituição em grandes articulações, tratamento cirúrgico da fratura subcondileana (da metáfise distal) do fêmur, redução inerte de fratura ou deslocamento epifisário ao nível do joelho, internação domiciliar com equipe hospitalar.

Foram utilizados os *softwares* Tabwin para composição do banco de dados do SUS e o SPSS 16.0 para análise estatística dos dados.

6.4 – Análise de sensibilidade.

Foram conduzidas análises de sensibilidade para variáveis estimadas.

7 – RESULTADOS

7.1 – Primeiro Recorte:

7.1.1 – Avaliação de evidências sobre a efetividade das tecnologias medicamentosas na prevenção da FFO:

A busca de evidências sobre a eficácia dos medicamentos antiosteoporóticos na prevenção de fratura de fêmur, após 2001, através da estratégia de busca explicitada anteriormente, mostrou que vários antiosteoporóticos têm sido avaliados em ensaios clínicos randomizados, revisões sistemática e metanálises. No entanto, o foco da maioria tem sido a avaliação da eficácia do medicamento na alteração da DMO, turnover ósseo e prevenção de fratura vertebral e fratura não vertebral, sendo que destes últimos, poucos avaliaram especificamente a prevenção de fratura de fêmur. Esse achado é confirmado por Kanis²⁶ que refere que há poucos estudos que associam o uso de tecnologias terapêuticas antiosteoporóticas e o risco de fratura de fêmur. Não foram incluído nas análises estudos com desfecho de alteração de DMO ou outro desfecho que não fosse a fratura de fêmur.

A proposta inicial foi avaliar as evidências sobre a eficácia de todos os medicamentos antiosteoporóticos com registro no Brasil, a fim de avaliar a elegibilidade dos mesmos para a análise de decisão, no entanto, conforme explicitado no item racional da análise de decisão, alguns antiosteoporóticos disponíveis não foram avaliados. Dos antiosteoporóticos definidos para busca de evidências de redução do risco de fratura de fêmur, não foi encontrado estudos que avaliaram o ibandroanto para o desfecho fratura de fêmur. Para o alendronato, risedronato, ranelato de estrôncio, ácido zoledrônico e cálcio e vitamina D foram encontrados estudos que apresentaram evidência de redução do risco de fratura de fêmur em mulheres na pós-menopausa e por isso, os mesmos foram incluídos na análise de decisão.

Segue abaixo uma descrição dos estudos identificados e avaliados e os seus resultados de interesse. Ressalta-se que a busca dos estudos foi realizado inicialmente na base de dados do Medline e após no Embase, como não foram identificados estudos no Embase diferentes do Medline, foi apresentado apenas a grade dos estudos identificados no Medline. Um sumário dos estudos avaliados é apresentado no quadro 3. Outras informações relevantes, inclusive sobre a qualidade metodológica desses estudos, estão gradeadas no anexo E.

7.1.1.1 – Alendronato

Para a busca de estudos sobre a eficácia do alendronato foram utilizadas as seguintes palavras chaves: "Osteoporosis"[Mesh], Osteopo*, "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh], Osteoporosis, Postmenopausal, "Fractures, Bone"[Mesh], "Hip Fractures"[Mesh], "Femoral Fractures"[Mesh], Fractur*, Hip Fractur*, Alend*, "Alendronate"[Mesh]

Aplicando-se os critérios definidos na estratégia de busca foram selecionados inicialmente 114 estudos, destes 95 foram excluídos pelo título. Dos 19 estudos selecionados para leitura do resumo (*abstract*), 17 foram excluídos pelos seguintes motivos: não apresentava fratura de fêmur como desfecho; tratava-se de artigo de revisão; incluíam a população masculina na avaliação dos resultados. Por fim foram selecionados dois estudos para leitura e avaliação: Papapoulos et al. – 2005⁹⁶ e Black et al. – 2006⁹⁷.

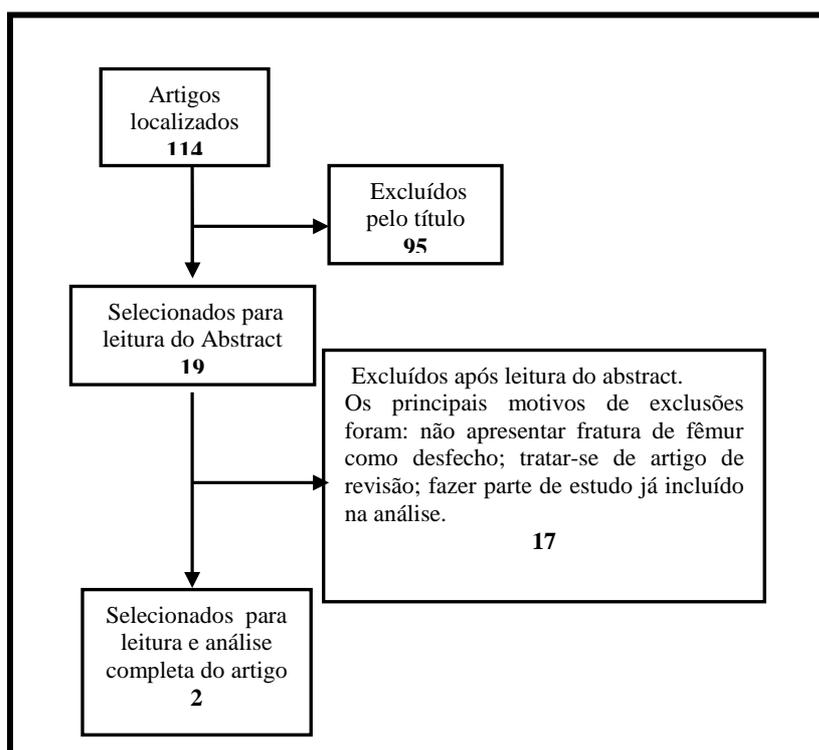


Figura 4 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do alendronato

Papapoulos et al⁹⁶ examinaram, por meio de uma metanálise, o grau de consistência do efeito global do alendronato na redução do risco de fraturas de fêmur em diferentes populações de mulheres pós-menopáusicas. Nesta metanálise, apenas 6 estudos preencheram os critérios de inclusão definidos no seu protocolo, que consistia em todos os ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito do alendronato em mulheres na pós-menopausa com um T-score $\leq -2,0$ ou T-score $\leq -2,5$ e com fratura

vertebral prévia e que possuía dados suficientes para avaliar o risco relativo.

Esta metanálise foi dividida em duas metanálises, considerando as duas principais recomendações de tratamento para a osteoporose:

A primeira considerou o *Guideline da National Osteoporosis Foundation* e incluiu 9023 mulheres com um T-score $\leq -2,0$ e como resultado apresentou uma redução significativa no risco global de fratura de fêmur de 45% (RR 0.55, 95% IC: 0.36–0.84, P=0.007). A segunda foi baseada na definição de osteoporose estabelecida pela OMS e incluiu 6,804 mulheres com T-score $\leq -2,5$ e a redução global do risco foi de 55% (RR 0.45, 95% CI 0.28–0.71, P=0.0008). Destaca-se que, segundo os autores, dentro de cada estudo incluído na metanálise os dados foram analisados por intenção de tratamento.

Os autores concluíram que embora a eficácia (medida pela redução do risco relativo) tenha sido consistente em todos os estudos, os benefícios reais (medidos pela redução do risco absoluto) do tratamento com o alendronato podem depender da natureza ou número de fatores de riscos dos pacientes individualmente e que isto foi evidente na análise de regressão em que foi mostrado que a redução do risco absoluto pelo alendronato aumentou com a idade.

Destaca-se que o tempo de seguimento dos estudos variou entre 1 e 4,5 anos, ou seja, um período muito curto para avaliação dos efeitos do medicamento. Além disso, na metodologia desta metanálise de Papapoulos et al⁹⁶ não foi detalhado o protocolo do estudo; também não foram explicitadas as razões de 22 estudos identificados na busca terem sido excluídos; não foi apresentado o perfil da população dos estudos em relação a outras variáveis de risco, além da DMO; não foi avaliada a qualidade metodológica dos estudos, inclusive não foram referidos os percentuais de perdas ou exclusões pós-randomização dos mesmos. Os autores também não exploraram informações referentes à heterogeneidade dos estudos incluídos na metanálise. Portanto, concluiu-se que essa metanálise apresenta limitações quanto à qualidade metodológica, que podem ter influenciado na eficácia estimada.

O estudo de Black et al.⁹⁷, *Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment - The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX)*, é uma extensão do estudo FIT - *Fracture Intervention Trial*^{98,99}, um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, que alocou 6459 mulheres com baixa DMO (0.68 g/cm²) com média de idade de 79 anos (55 a 81 anos), sendo que 3236 receberam o tratamento (5mg/dl ou 10mg/dl de alendronato) e 3223 receberam placebo por um período médio de 4 anos. A análise foi por intenção de tratar e como resultado: para mulheres com T-score ≤ -2.5 e sem fratura vertebral, o alendronato reduziu o risco de

fraturas clínicas em 36% (RH de 0.64; IC de 95%, 0.50-0.82) e reduziu o risco de fratura de fêmur em 56% (RH, 0.44; IC 95%, 0.18-0.97); para mulheres com T-score \geq -1 e sem fratura vertebral, houve uma redução de 14 % do risco de fraturas clínicas (RH, 0.86 (0.73-1.01) e uma redução de 21 % do risco de fraturas de fêmur (RH 0.79; IC 95% 0.43-1.44). Em mulheres com pelo menos uma fratura vertebral prévia ao início do estudo, a redução do risco de fratura de fêmur foi de 51 % (RH 0.49; IC 95% 0.23 - 0.99).

No estudo FLEX, que é também um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, Black et al.⁹⁷ randomizaram 1099 das mulheres que haviam sido alocadas no estudo FIT como grupo de tratamento. Neste estudo, realizado em 10 centros norte-americanos, foram comparados os efeitos de continuar utilizando o tratamento com alendronato, 5mg/dl (329 mulheres) ou 10 mg/d (333 mulheres) por 10 anos ou descontinuar depois de aproximadamente 5 anos de uso (437 mulheres – grupo placebo). A média de idade foi de 73 anos, e a medida média de DMO no início do estudo foi de 0.73 g/cm² (T score -1.9) no fêmur proximal total, 0.61 g/cm² (T score -2.2) no colo femoral e 0.90 g/cm² (T score -1.3) na coluna lombar.

O desfecho primário deste estudo foi a DMO medida por DXA. Também foi analisado como medida exploratória a incidência de fratura de fêmur. Os dados referentes aos grupos que tomaram 5 mg/d e 10 mg/d foram apresentados como um único grupo. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos que continuaram o tratamento e o grupo que descontinuou o tratamento (placebo), quanto à incidência de fraturas de fêmur, 3,0% (placebo) versus 3,0% (alendronato) (RR de 1,02; IC 95%, 0,51-2,10). As curvas de sobrevivência do grupo placebo e alendronato, considerando o tempo da primeira fratura não-vertebral, foram muito semelhantes. Após modelagem e ajuste por idade, os autores relataram que a incidência de fratura foi similar entre os estudos FIT e FLEX

Os autores referem ter realizado uma análise por intenção de tratar modificada, ou seja, usaram todos os dados avaliados de todos os participantes que permaneceram no estudo pelo menos até a primeira medida de acompanhamento, ou seja, não foram consideradas a não adesão e a não aderência inicial.

A seleção deste estudo se deu pela relevância do período de seguimento do grupo (10 anos) e por apresentar resultados para fratura de fêmur. A principal limitação deste estudo é o fato de ter como desfecho principal a DMO e não a fratura. Além disso, o estudo não explicitou claramente o tratamento dado às perdas.

Considerando os resultados dos estudos apresentados acima e a avaliação da

eficácia dos estudos bem desenhados publicados até 2002, feita por Krauss (2003)³¹, para fins do cálculo da efetividade do alendronato, será adotada uma eficácia de 55% deste medicamento na redução de fratura de fêmur em mulheres acima de 65 anos.

7.1.1.2 – Risedronato

Para a busca de estudos sobre o risedronato foram utilizadas as seguintes palavras chaves: "Osteoporosis"[Mesh], Osteopo*, "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh], Osteoporosis, Postmenopausal, "Fractures, Bone"[Mesh], "Hip Fractures"[Mesh], "Femoral Fractures"[Mesh], Fractur*, Hip Fractur*, risedronate., risedronic acid, "risedronic acid "[Substance Name]

Aplicando-se os critérios definidos na estratégia de busca foram selecionados inicialmente 65 estudos, cada título destes estudos foi examinado, a fim de identificar os potencialmente elegíveis, destes 48 foram excluídos. Dos 33 estudos restantes foram obtidos e avaliados os seus resumos, 17 destes foram excluídos pelos seguintes motivos: não apresentava fratura de fêmur como desfecho; tratava-se de artigo de revisão; possuía desenho do estudo diferente do definido no protocolo da estratégia de busca. O esquema da seleção de estudos é apresentado na página seguinte. Por fim, foram selecionados dois estudos elegíveis para leitura e avaliação: Wells G et al. - 2006¹⁰⁰ e Mcclung et al. - 2001¹⁰¹

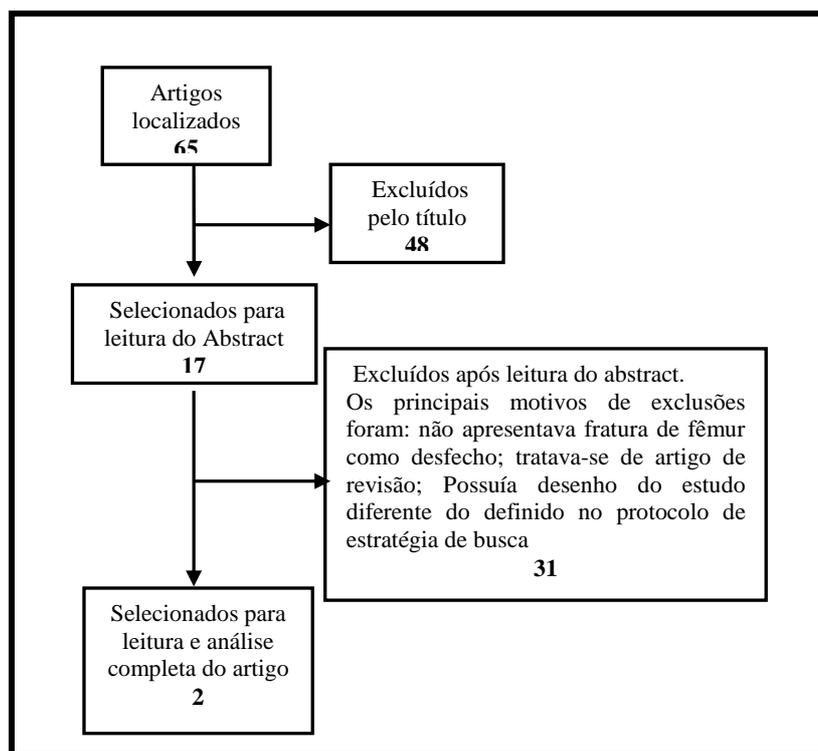


Figura 5 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do Risedronato

Wells et al.¹⁰⁰ realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia clínica do risedronato na prevenção primária e secundária de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. No total foram incluídos 7 estudos, que somaram um total de 14,049 mulheres. Dois estudos foram de prevenção primária e 5 de prevenção secundária, destes 3 tiveram como desfecho a fratura de fêmur. Todos os estudos incluíram 3 braços, o grupo placebo e o risedronato em duas dosagens diferentes. Em relação à fratura de fêmur, três estudos classificados como de prevenção secundária, tinham como desfecho a ocorrência de fratura de fêmur. A soma da população desses 3 estudos foi de 7425 para o grupo tratamento (5mg de risedronato) e 4361 para o grupo placebo. Em todos os estudos a dose foi de 5mg e o estudo que teve maior peso, por ter uma população muito maior foi o de Mcclung et al.¹⁰¹. O RR resultante da junção dos três estudos mostrou uma redução significativa no risco de fratura de fêmur de 26% (RR 0.74; IC 0.59 - 0.94; P 0,001; P valor de heterogeneidade 0,98). Os resultados foram consistentes entre os estudos. Nesta análise não houve diferença estatística entre os grupo risedronato e placebo quanto a descontinuação do tratamento devido a ocorrência de eventos adversos (RR 0.96, IC 0.88 - 1.05) ou abandono global (RR 0.96, IC 0.91 - 1.00).

O tempo de seguimento de todos os estudos selecionados foi de 3 anos.

Após a avaliação da qualidade dos estudos selecionados, os autores chegaram à seguinte conclusão: O método de alocação foi adequado em dois estudos e não claro em cinco estudos. Todos os sete estudos tinham perdas de seguimento de mais de 20%. O estudo que teve maior peso, por ter uma população muito maior foi o de Mcclung et al.¹⁰¹, que avaliaram mulheres acima de 70 anos e com um T-score muito baixo (< -3 ou < -4), no entanto o mesmo possui falhas metodológicas.

Os autores também não consideraram a idade das pacientes dos estudos incluídos na metanálise e também não relataram se os dados dos estudos incluídos foram analisados por intenção de tratar.

Mcclung et al.¹⁰¹ realizaram um ECR com o objetivo de avaliar o efeito do risedronato no risco de fratura de fêmur em mulheres idosas e com osteoporose ou com fatores de risco para fratura de fêmur, além da baixa DMO. Selecionaram 5445 mulheres com idade de 70 a 79 anos que tinham osteoporose indicada por uma DMO no colo do fêmur com T-score -4 DP ou um T-score < -3 DP acrescido de pelo menos, um fator de risco para fratura do fêmur e 3886 mulheres com idade ≥ 80 anos com pelo menos 1 fator de risco para fratura de fêmur ou baixa DMO (T-score < -4 DP ou < -3 , mais um comprimento do eixo do fêmur $\geq 11,1$ cm). A idade média da população foi de

74±3 anos no grupo de tratamento e no grupo placebo. No subgrupo com idade ≥80 anos a média de idade foi de 83±3 anos. 98% das mulheres eram brancas.

Para fins de alocação os T-scores do colo femoral foram calculados de acordo com o *software* fornecido pelo fabricante do densitômetro. Posteriormente foram recalculados de acordo com a referência do *Third National Health and Nutrition Examination Survey*. A medida de DMO foi disponibilizada no início do estudo para apenas 31% das mulheres com idade ≥ 80 anos.

O estudo foi conduzido por 4,5 anos, sendo que o tempo de acompanhamento proposto no protocolo foi de 3 anos. A duração do acompanhamento foi similar entre os grupos (média de 2.3 anos), bem como a duração do uso do medicamento (média de 2.0 anos).

Na análise, que levou em conta 9331 mulheres, a incidência de fratura de fêmur foi de 2.8% nas mulheres que tomaram o risedronato comparado com 3,9% das mulheres que tomaram placebo RR 0.7 (IC 0.6–0.9; P 0.02), ou seja, uma eficácia de 30%. Ressalta-se que das 9497 mulheres alocadas para o estudo, 9331 por terem recebido pelo menos uma dose de risedronato ou placebo foram incluídas na análise (os autores consideraram que essa análise foi por intenção de tratar). Apenas 4677 (49%) mulheres completaram o tratamento.

A incidência de fratura de fêmur no grupo de 70 -79 anos foi de 1.9% no grupo risedronato e 3.2% no grupo placebo, ou seja, uma eficácia de 40% (RR, 0.6; IC 95% 0.4 a 0.9; P=0.009). Para as mulheres que não tinham fratura vertebral no início do estudo a incidência foi de 1.0% no grupo risedronato e 1,6% no grupo placebo, ou seja uma eficácia também de 40% (RR 0.6 IC0.3–1.2) P 0.14.

No grupo de mulheres com idade ≥ 80 anos, o risedronato não teve efeito na incidência de fratura de fêmur. No entanto, a maioria das mulheres desse grupo (58%) foi recrutada exclusivamente com base nos fatores clínicos de risco e apenas 16% por cento foram recrutadas com base na baixa DMO no colo do fêmur. Isso talvez explique o resultado. Entre as 941 mulheres dessa faixa etária com baixa DMO (T-score -2,5 ou menos), a incidência de fratura de fêmur foi de 7.2% no grupo risedronato e 9.7% no grupo placebo (P=0.37).

Além da limitação em relação à amostra já referida acima, entre outras limitações cita-se a falta de relato sobre qual o método de randomização utilizado. Também não está explícito se o estudo é duplo cego ou se apenas a população do estudo foi cegada. Não foi referido como foi mantido o cegamento e controle das co-intervenções. Apesar de ter sido apresentada a tabela pós-randomização, não foi inserido na mesma alguns

fatores de risco para fratura que poderiam interferir no resultado. Não há relato dos motivos do abandono do estudo e da taxa de óbitos e motivos dos mesmos.

Este estudo não fornece informações em relação à adesão e à aderência.

Apesar desse estudo possuir limitações metodológicas, que comprometem a sua validade interna e também possuir uma validade externa baixa, o mesmo foi utilizado para se estabelecer uma estimativa de eficácia de 40% na redução de fratura de fêmur em mulheres com idade ≥ 65 anos. Para essa escolha, também foi considerado o fato de que o mesmo foi o estudo que teve maior peso na metanálise de Wells et al (2006)¹⁰⁰.

7.1.1.3 – Ranelato de Estrôncio

Para a busca de estudos sobre o ranelato de estrôncio foram utilizadas as seguintes palavras chaves: "Osteoporosis"[Mesh], Osteopo*, "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh], Osteoporosis, Postmenopausal, "Fractures, Bone"[Mesh], "Hip Fractures"[Mesh], "Femoral Fractures"[Mesh], Fractur*, Hip Fractur*, "strontium ranelate "[Substance Name], strontium ranelate, protelos

Aplicando-se os critérios definidos na estratégia de busca, foram identificados inicialmente 17 estudos, cada título destes estudos foi examinado a fim de identificar os potencialmente elegíveis, destes 12 foram excluídos. Dos 5 estudos restantes, foram obtidos e avaliados os seus resumos, destes 3 foram excluídos pelos seguintes motivos: 02 não apresentaram fratura de fêmur como desfecho e era artigo de revisão. Por fim, foram selecionados 2 artigos para leitura e avaliação, referente a um mesmo estudo denominado TROPOS, sendo que um desses artigos é uma continuação do outro: Reginster et al. – 2005¹⁰² e Reginster et al. – 2008¹⁰³.

O principal critério de eficácia do estudo TROPOS foi o efeito do tratamento na redução da ocorrência de fratura não vertebral, incluindo uma avaliação *post hoc* para fratura de fêmur. O primeiro artigo apresentou os resultados de 3 anos de seguimento e o segundo apresentou os resultados de 5 anos.

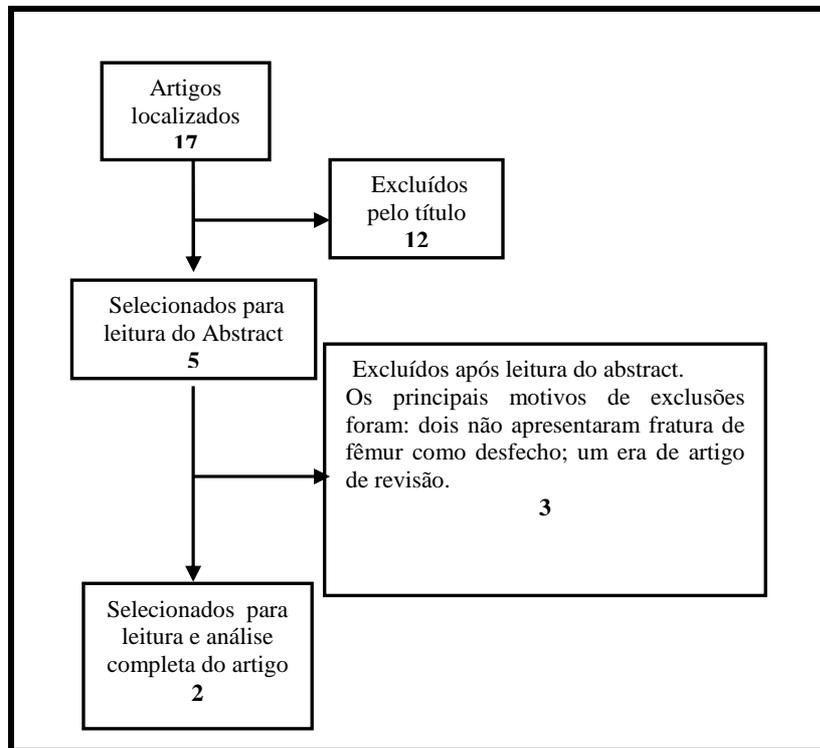


Figura 6 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do Ranelato de Estrôncio

O TROPOS (*Treatment Of Peripheral Osteoporosis*), conduzido por Reginster et al.¹⁰² foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico (75 centros ambulatoriais em 11 países europeus e na Austrália) placebo-controlado de fase III que avaliou a eficácia do ranelato de estrôncio na redução da incidência de fraturas não vertebrais em 5091 mulheres na pós-menopausa com osteoporose, com ou sem fratura previa, com T-score $\leq -2,5$ DP, com idade ≥ 74 anos ou com idade entre 70 e 74 anos, mas com um fator de risco adicional para fratura (história de fratura osteoporótica após a menopausa, residente em instituição de longa permanência para idosos, quedas frequentes, história materna de fratura osteoporótica de fêmur, coluna ou punho). A média de idade foi de 77 anos.

A medida de DMO foi realizada por DXA no início do estudo e a cada 6 meses no sítio femoral proximal. Os autores consideraram como análise por intenção de tratar, a análise de todas as mulheres randomizadas que tomaram pelo menos uma dose do tratamento e com pelo menos uma avaliação de ocorrência de fratura não vertebral após o início do estudo. Ou seja, das 5091 pacientes randomizadas apenas 4932 (97%) foram incluídas na análise.

A análise do desfecho primário foi realizada após o último paciente completar 3 anos de seguimento. As pacientes foram acompanhadas a cada 3 meses nos 6 primeiros meses e, posteriormente a cada 6 meses.

Para análise da eficácia na redução de fratura de fêmur foi selecionado *post-hoc*

um subgrupo de 1997 mulheres (39% da amostra total), que foram classificadas como de alto risco para fratura de fêmur, sendo que tinham pelo menos 74 anos e apresentavam um T-score de -2.4 (de acordo com os critérios da OMS). A idade média desse subgrupo foi de 80 anos.

Na análise de 3 anos do estudo, o risco da ocorrência de fratura de fêmur na população analisada foi reduzido em 15%, porém, sem significância estatística. Os autores alegaram que o estudo não foi desenhado para esse parâmetro e por isso o resultado pode não expressar a realidade. Na análise *post hoc* do subgrupo com alto risco de fratura, o tratamento foi associado com uma redução no risco de fratura de fêmur de 36% (RR 0,64. IC 0,412 - 0,997, p 0,046)¹⁰².

Na análise do seguimento de 5 anos, que também foi publicado por Reginster et al.¹⁰³, e constou de 4935 pacientes avaliados por análise por intenção de tratar, o tratamento do subgrupo de maior risco foi associado com uma redução no risco de fratura de fêmur de 43% (RR 0,57; IC 0,33 - 0,97; p 0,036).

Entre as limitações em relação à qualidade metodológica do estudo de Reginster et al.¹⁰² destacam-se: não explicita a forma como foi conduzido o método de randomização; a tabela pós randomização é muito reduzida, não demonstrando uma comparação mais detalhada entre os grupos em relação à ocorrência de vários fatores prognósticos relevantes; o estudo não foi desenhado para análise de sítios individualmente, portanto não tem poder em relação à análise de risco de fratura do fêmur; a análise de intenção de tratar não foi realizada com todos os pacientes pós randomização; as perdas não foram detalhadas.

A incidência notificada de eventos adversos entre os dois grupos, tratamento e placebo, nos primeiros 3 meses foi a seguinte: náuseas (7,2% vs 4,4%), diarreia (6,7% VS 50%), cefaléia (3,4% vs 2,4) e dermatite e eczema (5,5 % vs 4,1%), posteriormente não houve diferença na ocorrência de náuseas e diarreia entre os grupos. A média de duração da ingestão do tratamento foi de 906 dias \pm 471 correspondendo a uma média global de aderência de 82% no grupo tratado. No subgrupo de alto risco a média de idade foi de 80 anos e a média de duração da ingesta do tratamento foi de 838 \pm 485 correspondendo a uma média global de aderência de 80% .

Apesar das limitações metodológicas e da validade externa bastante restrita, será adotado o dado de eficácia do risedronato na redução de FFO de 36%, proveniente da análise *post-hoc* de 3 anos do TROPOS. Ressalta-se que foi optado pelo resultado da análise de 3 anos, para melhor comparabilidade, considerando que a maioria dos estudos que avaliaram a eficácia de outros antiosteoporóticos tiveram um tempo de seguimento

igual ou menor que 3 anos.

7.1.1.4 – Ácido Zoledrônico

Para a busca de estudos sobre o ácido zoledrônico foram utilizadas as seguintes palavras chaves: "Osteoporosis"[Mesh], Osteopo*, "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh], Osteoporosis, Postmenopausal, "Fractures, Bone"[Mesh], "Hip Fractures"[Mesh], "Femoral Fractures"[Mesh], Fractur*, Hip Fractur*, Zoledron*, Zoledronic Acid, "zoledronic acid" [Substance Name]

- Aplicando-se os critérios definidos na estratégia de busca foram selecionados inicialmente 30 estudos, cada título destes estudos foi examinado, a fim de identificar os potencialmente elegíveis, destes 24 foram excluídos. Dos 6 estudos restantes, foram obtidos e avaliados os seus resumos, destes 5 foram excluídos pelos seguintes motivos: não apresentavam fratura de fêmur como desfecho e não incluía a população de interesse para este trabalho. O esquema da seleção de estudos é apresentado na página seguinte. Por fim, foi selecionado apenas 1 estudo para leitura e avaliação: Dennis et al. – 2007¹⁰⁴.

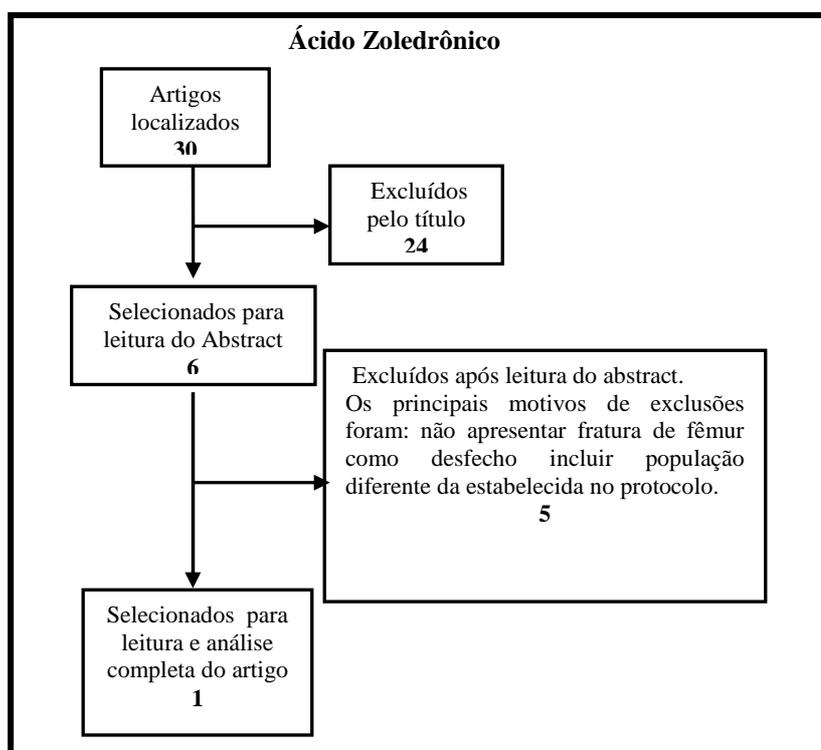


Figura 7 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do Ácido Zoledrônico

O ácido zoledrônico é um medicamento que, devido a sua frequência posológica ser anual, tem sido apontado como uma alternativa relevante em relação à melhora da aderência, o que influencia na sua efetividade. Esse medicamento foi aprovado para

comercialização no Brasil no ano de 2008.

Dennis et al.¹⁰⁴ realizaram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico internacional, duplo-cego, placebo-controlado de mulheres na pós menopausa como objetivo de avaliar os efeitos do ácido zoledrônico no risco de fratura durante um período de 3 anos. A idade das mulheres avaliadas foi de 65 a 89 anos que tinham T-score $\leq -2,5$ (medida no colo femoral) com ou sem evidência de fratura vertebral, ou com um T-score $\leq -1,5$, com evidência radiológica de pelo menos duas fraturas vertebrais leves ou uma fratura vertebral moderada. Ao todo 3889 mulheres foram randomizadas para receber uma dose simples de 5mg de ácido zoledrônico em 15 minutos de infusão no início do estudo, após 12 meses e após 24 meses, e 3876 foram alocadas para receber o placebo. As pacientes foram alocadas em dois grandes estratos dependendo se estavam usando ou não outros antiosteoporóticos: no estrato 1 estavam aquelas sem uso de anti-osteoporótico no momento da randomização e no estrato 2 aquelas que estavam tomando algum antiosteoporótico, exceto o alendronato, no momento da randomização.

A média de idade dos pacientes foi de 73 anos. Aproximadamente metade das pacientes era da Europa e a outra metade das Américas do Norte e Sul e da África. 72% dos pacientes tinham uma DMO femoral com T-score $< -2,5$, 63 % tinha fratura vertebral e 79% estava dentro do estrato 1, ou seja, não estava usando outro antiosteoporótico no momento da randomização. No estrato 2 havia 42% pacientes do tomando raloxifeno.

O estudo foi bem conduzido, os autores detalharam a forma como foi conduzida a randomização. Também apresentaram o esquema de seleção, exclusão e inclusão das participantes e o número e motivo das perdas ao longo do estudo. Porém, a tabela de pós-randomização foi apresentada com poucos fatores de riscos, prejudicando a comparação entre os grupos. O estudo também não detalha as perdas por mortes.

De acordo com os autores, 6517 (84%) pacientes foram acompanhados até o final do estudo; e 6260 pacientes (81%) receberam as três doses propostas no estudo, o que pode ser considerado como taxa de aderência¹⁰⁴.

A análise dos dados foi realizada por intenção de tratar, com exceção de 29 pacientes originários de um centro que encerrou a sua participação durante o estudo. Como resultado, a incidência de fratura do fêmur foi de 2.5% (88 mulheres) no grupo placebo e 1.4% (52 mulheres) no grupo de tratamento, ou seja, houve uma redução do risco de ocorrência de fratura de fêmur no grupo do ácido zoledrônico de 41% (HR, 0.59; IC, 0.42 a 0.83). Os autores não mostraram o resultado por estrato de pacientes.

Os cinco sintomas mais relatados que ocorreram três dias após a infusão da droga (sintomas pós-dose) foram: pirexia, sintomas semelhantes ao da influenza, mialgia, cefaléia e artralgia. Esses sintomas foram analisados individualmente e agrupados. A frequência desses sintomas foi significativamente maior no grupo de ácido zoledrônico do que no grupo placebo, mas, de acordo com os autores, o número dos sintomas diminuiu substancialmente após as infusões subseqüentes. Entre os eventos adversos relacionados a esse medicamento, e descrito pelos autores, destaca-se a ocorrência de fibrilação atrial¹⁰⁴.

7.1.1.5 – Cálcio e Vitamina D

Para a busca de estudos sobre o cálcio e vitamina D foram utilizadas as seguintes palavras chaves: Osteopor*, Osteoporosis [MeSH Terms], Osteoporosis, Postmenopausal, Osteoporosis, Postmenopausal [MeSH Terms], Hip fracture, Hip fracture [MeSH Terms], "Fractures, Bone", Fractur*, Hip Fractur*,"Femoral Fractures"[Mesh], colecalciferol, cholecalciferol, Vitamin D, Calcium carbonate, calcium.

Aplicando-se os critérios definidos na estratégia de busca, foram identificados inicialmente 668 estudos, cada título destes estudos foi examinado, a fim de identificar os potencialmente elegíveis, destes 650 foram excluídos. Para os 18 estudos restantes, foram obtidos e avaliados os resumos; destes, 17 estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: não apresentavam fratura de fêmur como desfecho; tratava-se de artigo de revisão e não incluía a população de interesse para este trabalho. Por fim, foi selecionado 1 estudo para leitura e avaliação: Jackson et al.– 2007¹⁰⁵.

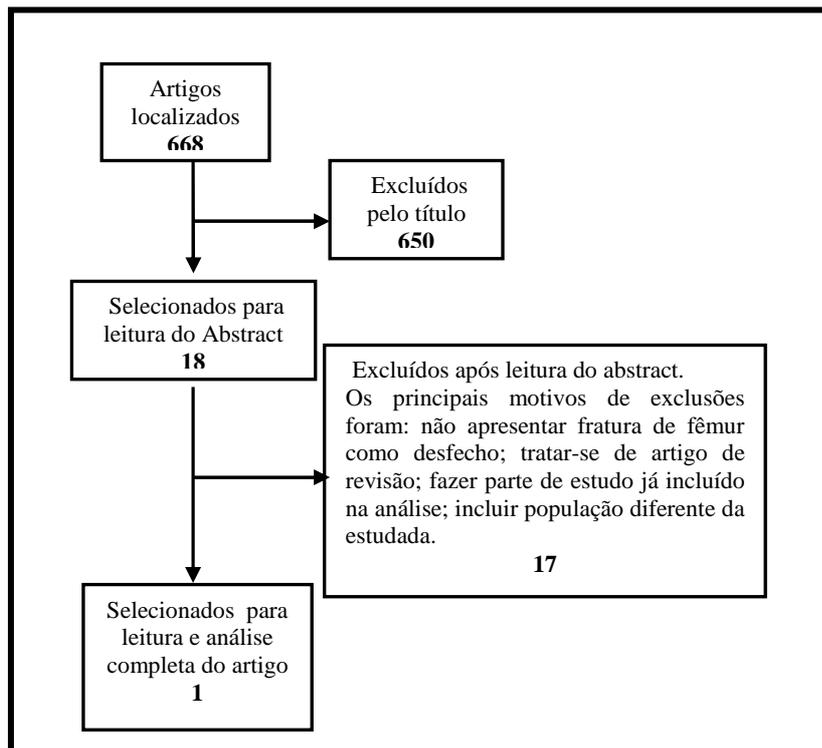


Figura 8 – Seleção de estudos obtidos na estratégia de busca do Cálcio e Vitamina D

Apesar das evidências em relação à eficácia da suplementação com cálcio ou cálcio e vitamina D na prevenção de fratura de fêmur serem limitadas, optou-se por inserir na análise de decisão o uso desses suplementos como medida de prevenção secundária. Isso por que a grande maioria dos estudos sobre eficácia dos antiosteoporóticos usa o cálcio e vitamina D como co-intervenção e, além disso, essa alternativa não apresenta efeitos adversos relevantes e é de baixo custo³¹.

Em complemento aos estudos analisados por Krauss³¹, foi realizada a análise do Ensaio Clínico Randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, conduzido por Jackson et al.¹⁰⁵. Este estudo foi realizado em paralelo com dois grandes estudos, o *Dietary Modification trial* e *WHI Hormone Therapy trials* e teve o objetivo de avaliar o efeito da suplementação de Cálcio e Vitamina D na diminuição do risco de fratura de fêmur e, secundariamente, de fraturas em geral, em mulheres na pós-menopausa.

Foram alocadas 36.282 mulheres com idade entre 50 e 79 anos que participavam dos dois grandes estudos citados acima, sendo 18.176 no grupo de suplementação de cálcio e vitamina D e 18.106 no grupo placebo. As mulheres em cada um dos dois grupos foram aleatoriamente alocadas para receberem 1000 mg de cálcio e 400 UI de Vitamina D por dia, divididas em duas doses, na forma de comprimidos ou placebo.

As mulheres que fizessem uso de suplemento de Cálcio e Vit D, de bifosfonatos, calcitonina, estrógeno, assim como o uso independente de hormonioterapia ou

moduladores seletivos do receptor de estrógeno do estudo WHI Dietary Modification Trial também foram incluídas.

A idade média das participantes à época da alocação era de 62 anos e o tempo médio de acompanhamento foi de 7 anos. A análise dos desfechos primários foi realizada por intenção de tratar.

Como resultado não houve diferença significativa no risco de FFO entre os grupos de tratamento e placebo (RR 0,88; IC 95%; 0,72-1,08). As razões de fratura foram analisadas para 10.000 pessoas-ano, sendo observado 14:10.000 fraturas de fêmur/pessoa-ano para o grupo de suplementação de cálcio e vit D e 16:10.000 fraturas de fêmur/pessoa-ano para o grupo placebo.

Na análise de subgrupo, daquelas que aderiram ao tratamento (ou seja, com 80% ou mais de ingestão do medicamento no período estudado), observou-se um benefício de 29% (RR 0,71; IC 95%, 0,52-0,97) para os participantes que receberam suplementação de cálcio e vitamina D. No subgrupo de mulheres com 60 anos ou mais, o RR foi de 0,79 (IC 95%, 0,64-0,98). Assim, considerando uma aderência \geq 80% no subgrupo constituído por 59% dos participantes do estudo, a eficácia foi de 29%, já para as mulheres acima de 60 anos a eficácia foi de 21%.

Entre as limitações do estudo, os autores destacaram que: a dose de vitamina D utilizada no estudo (400 UI), recomendada à época do seu início, foi inferior ao que atualmente é recomendado (\geq 600 UI); a falta de poder para detectar o efeito pequeno, pois foi assumido em seu desenho um benefício de 18% e projetada uma razão de FFO aproximadamente 34:10.000 pessoa-ano, ao passo que foram observadas apenas 16:10.000 (fratura/pessoa-ano)¹⁰⁵.

Os autores apontaram como possibilidade para a diminuição do poder do estudo: alto IMC da população, recrutamento de um número menor de participantes maiores de 70 anos que o projetado ou razão de fratura já diminuído pela alta ingestão pessoal de cálcio ou uso de terapia de reposição hormonal.

O estudo foi bem conduzido em relação à qualidade metodológica, no entanto, não foi detalhado o processo de cegamento. Não houve referência sobre o protocolo do estudo.

Em relação à aderência foi notificada 60 a 63% de aderência nos três primeiros anos de seguimento; no final do estudo, restaram 76% dos participantes, sendo 59% com uma aderência de 80% ou mais à medicação.

Portanto, considerando que a população hipotética deste trabalho é de mulheres com idade \geq 65 anos, foi adotada para a suplementação de cálcio e vitamina D uma

eficácia de 21% e uma aderência de 60% em três anos.

Segue abaixo um quadro resumido dos estudos avaliados. A tabela detalhada da avaliação dos estudos encontra-se no anexo E.

Quadro 3 - Sumário dos achados dos estudos avaliados

Medicamento	Autor/ano	População	Tempo de seguimento (TS)	Eficácia na prevenção de fratura de fêmur	Aderência
Alendronato	Papapoulos, et al - 2005 ⁹⁶	Mulheres na pós-menopausa com um T-score \leq -2,0 ou T-score \leq -2,5 com fratura vertebral prévia.	O TS dos estudos variaram entre 1 a 4,5 anos	Mulheres com um T-score de -2,0 ou menos -> redução no risco global de 45% (RR 0.55, 95% IC: 0.36-0.84, P=0.007) Mulheres com T-score de - 2,5 ou menos -> redução global do risco foi de 55% (RR 0.45,95% CI 0.28-0.71, P=0.0008).	Não citado
	Black et al - 2006 ⁹⁷	1099 das mulheres com média de idade de 73 anos (55 a 81 anos) DMO de 0.73 g/cm ² (T score -1.9) no fêmur proximal total, 0.61 g/cm ² (T score -2.2) no colo femoral e 0.90 g/cm ² (T score -1.3) na coluna lombar.	5 anos. Antes de período as mulheres já estavam sendo seguidas por 5 anos (total 10 anos).	Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos que continuaram o tratamento e grupo de descontinuou o tratamento (placebo), quando incidência de fraturas de fêmur, 3,0% (placebo) versus 3,0% (alendronato) (RR de 1,02; IC 95%, 0,51-2,10). A incidência de fratura foi similar entre os estudos FIT e FLEX.	Não citado
Ácido Zoledrônico	Dennis et al. - 2007 ¹⁰⁴	7765 mulheres na pós- menopausa com idade entre 65 e 89 anos que tinham DMO \leq a -2,5 DP medida no colo femoral, com ou sem evidência de fratura vertebral, ou com um T-score \leq a -1,5 DP ou menos, com evidência radiológica de pelo menos duas fraturas vertebrais leves ou uma fratura vertebral moderada	TS 3 anos	Redução do risco de ocorrência de fratura de fêmur no grupo do ácido zoledrônico de 41% (HR, 0.59; IC, 0.42 a 0.83)	6260 pacientes (81%) receberam as três doses propostas no estudo. O que pode ser considerado como taxa de aderência.
Risedronato	McClung et al - 2001 ¹⁰¹	- Mulheres com idade de 70 a 79 anos que tinham osteoporose indicada por uma DMO no colo do fêmur com T-score- 4 DP ou um T-score menor que - 3 DP acrescido de pelo menos, um fator de risco para fratura do fêmur - Mulheres com idade \geq 80 anos com pelo menos 1 fator de risco para fratura de fêmur ou baixa DMO (T-score menor que - 4 DP ou menor que -3 mais um comprimento do eixo do fêmur de 11,1 cm ou maior).	O estudo foi conduzido por 4,5 anos, sendo que O tempo de acompanhamento proposto no protocolo foi de 3 anos	Todas as mulheres a eficácia na prevenção de fratura de fêmur foi de 30% (RR 0.7 IC 0.6-0.9; P 0.02). No grupo de 70 -79 anos a eficácia na prevenção de fratura de fêmur foi 40% (RR, 0.6; IC 95% 0.4 a 0.9; P=0.009). Para mulheres sem fratura vertebral no início do estudo a eficácia foi de 40% (RR 0.6 IC0.3-1.2 P 0.14) Para mulheres com fratura vertebral no início do estudo a eficácia foi de 60% (RR 0.4 (IC 0.2-0.8 P 0.003)	Segundo os autores a pobre tolerabilidade à droga não foi um fator na interrupção do tratamento.
	Wells et al - 2006 ¹⁰⁰	A soma da população dos 3 estudos de FFO foi 11786 Não especificado característica da população- apenas que eram pós-menopáusicas. Porém os estudos selecionados para a metanálise foi de mulheres na pós menopausa com T-score \leq -2 ou restringia a mulheres que	O TS dos estudos selecionados foi pequeno (3 anos).	O RR resultante da junção dos três estudos mostrou uma redução significativa no risco de fratura de fêmur de 26% (RR 0.74; IC 0.59 - 0.94; P 0,001; P valor de heterogeneidade 0,98).	Não houve diferença estatística entre os grupo risedronato e placebo quanto a descontinuação do tratamento devido a eventos adversos (RR 0.96, IC 0.88 - 1.05) ou

		<p>experenciaram uma fratura vertebral compressiva.</p> <p>O estudo que teve mais peso nessa RS foi um que teve a população de mulheres com idade de 70 a 79 anos ou »80 anos e com um T-score muito baixo (< -3</p>			<p>abandono global (RR 0.96, IC 0.91 - 1.00).</p>
Ranelato de estrôncio	<p>Reginster et al – 2005¹⁰²</p> <p>Reginster et al – 2008¹⁰³.</p>	<p>Para análise da eficácia na redução de fratura de fêmur foi selecionado post hoc um subgrupo de 1997 mulheres (39% da amostra total), configurado como de alto risco, que tinham pelo menos 74 anos e apresentavam DMO de - 3 DP</p>	<p>O primeiro artigo apresentou os resultados de 3 anos de seguimento e o segundo apresentou os resultados de 5 anos.</p>	<p>Análise de 3 anos -redução no risco de fratura de fêmur de 36%(RR 0,64. IC 0,412 - 0,997, p 0,046).</p> <p>Análise de 5 anos - Redução no risco de fratura de fêmur de 43% .</p>	<p>A média de duração da ingestão do tratamento foi de 906 dias ±471 correspondendo a uma média global de aderência de 82% no grupo tratado. No subgrupo de alto risco a média de idade foi de 80 anos e a média de duração da ingestão do tratamento foi de 838±485 correspondendo a uma média global de aderência de 80% .</p>
Cálcio e Vitamina D	<p>Jackson et al - 2007¹⁰⁵</p>	<p>Mulheres com idade entre 50 e 79 anos</p>		<p>Não houve diferença significativa no risco de FFO entre os grupos de tratamento e placebo (RR 0,88; IC 95%, 0,72-1,08).</p>	<p>Entre 60 e 63% nos três primeiros anos de follow-up. No final do estudo, após 7 anos, a aderência foi de 59%., ou seja (com 80% ou mais de ingestão do medicamento no período estudado)</p>

7.1.2 – Taxas de adesão e aderência a serem consideradas para estimativa de efetividade:

Com base na literatura disponível na época, que não era muita, Krauss³¹ estimou uma aceitação inicial de 70% e uma aderência de 40%. Para este trabalho será considerada a taxa de aceitação inicial de 70% conforme estimada por Krauss³¹, uma vez que ainda há escassez de estudos sobre o tema. Para a aderência será considerada os dados apresentados nos estudos que avaliaram a eficácia do ranelato de estrôncio, do cálcio e vitamina D, conforme reportado acima. Como nos estudos que avaliaram o alendronato e o risedronato, não houve avaliação do desfecho aderência, portanto, a taxa de aderência ao medicamento foi baseada no estudo de Solomom et al.¹⁰⁶, que encontrou uma aderência após 5 anos de 47,9%.

O estudo de Solomom et al.¹⁰⁶ é uma coorte retrospectivo de uma base de dados de pacientes beneficiários do plano Medicare do estado da Pensilvânia (EUA), que foi realizada com o objetivo de avaliar as taxas e os preditores de aderência aos medicamentos antiosteoporóticos em uma população que adquire esses medicamentos com descontos. Foi analisado o uso dos medicamentos para osteoporose – alendronato, risedronato, calcitonina, hormonioterapia e raloxifeno – em períodos seqüenciais de 60 dias começando com a prescrição inicial e seguindo o progresso dos pacientes até que o seu óbito ou perda da elegibilidade no plano. Foram identificados 40002 pacientes que iniciaram o medicamento para osteoporose de janeiro de 1996 até dezembro de 2002, sendo a média de idade da população de 80 anos. Como não há dados definitivamente estabelecidos sobre a percentagem de dias necessários para que um medicamento antiosteoporótico seja eficaz, os autores usaram uma proporção dos dias cobertos maior que 66% como principal limiar para aderência. Segundo os autores, isso foi definido com base no resultado de estudo observacional que sugeriu que pacientes referindo aderência por pelo menos dois terços de dias tiveram uma melhor DMO que aqueles que referiram menos dias.

Após o início do uso da primeira dose do medicamento, a porcentagem de dias cobertos (ou seja, de dias tomando o medicamento) diminuiu rapidamente durante o primeiro ano. No final do primeiro ano de tratamento, 45,2% dos pacientes tinham descontinuado o uso do medicamento. Após 5 anos de seguimento, 52,1% de todos os pacientes descontinuaram o uso do medicamento. Sendo que foi considerado uma aderência após 5 anos de 47,9%.

Esse estudo possui limitações e falhas metodológicas: não há relato sobre o

diagnóstico dos pacientes selecionados, se possuíam osteoporose ou apenas osteopenia, não há uma definição clara do conceito adotado para aderência e persistência. Os autores avaliaram a aderência considerando o conjunto dos medicamentos, entretanto, seria interessante que a descrição da aderência a cada medicamento fosse apresentada de forma desagregada, uma vez que há diferenças em relação ao tipo e frequência de eventos adversos, fator que pode interferir na taxa de aderência. Considerando que trata-se de um estudo retrospectivo que selecionou uma população que adquiriu os medicamentos com descontos, supõe-se que a não adesão inicial foi excluída, apesar dos autores não relatar nada a esse respeito

Considerando os estudos de Reginster et al¹⁰², Dennis et al.¹⁰⁴, Jackson et al¹⁰⁵, Solomom et al¹⁰⁶, as taxas de aderências consideradas na árvore de decisão estão descritas no quadro 04:

Quadro 4 - Resumo da eficácia dos medicamentos avaliados e taxas de aderência

Medicamento	Eficácia	Aderência (tempo)
Alendronato	55%	47,9% (5 anos)
Risedronato	40%	47,9% (5 anos)
Ácido zoledrônico	41%	81% (3 anos)
Ranelato de estrôncio	36%	80% (3 anos)
Cálcio e vitamina D	21%	60% (3 anos)

7.1.3 – Incidência de FFO para a população de mulheres com idade igual ou maior que 65 anos.

Conforme já citado, foi adotada uma incidência de FFO, a ocorrer no futuro, para a coorte mulheres brasileiras com idade igual ou maior de 65 anos de 6%, conforme o estudo de Krauss³¹.

7.1.4 – Acurácia da medida de DMO por meio da DXA

Assim como no estudo de Krauss³¹, para a avaliação da acurácia prognóstica da medida de DMO por DXA, foram adotados os valores obtidos em uma metanálise conduzida por Marshall et al.⁵³: sensibilidade de 38%, especificidade de 88% para o

ponto de corte de 1 desvio padrão abaixo da média.. Com base nestes valores e na incidência de FFO adotada de 6%, o valor preditivo positivo foi de 16,8%.

7.1.5 – Síntese dos elementos para o preenchimento da árvore de decisão

Considerando a incidência de FFO na coorte hipotética de 1000 mulheres brasileiras com idade ≥ 65 anos e a acurácia prognóstica da DXA, estimou-se, na população hipotética da árvore de decisão, uma detecção de 135,6 mulheres com osteoporose ou osteopenia.

- Coorte hipotética de 1000 com idade maior ou igual a 65 anos
- Incidência de FFO em mulheres com idade ≥ 65 anos – 6%
- Sensibilidade – 38%
- Especificidade – 88%
- VPP – 16,8%

Tabela 1 – Acurácia prognóstica da medida de DMO por DXA para fraturas de fêmur para uma população hipotética de 1000 mulheres com idade ≥ 65 anos

DMO\ Prognóstico	Com FFO	Sem FFO	
Osteoporose/osteopenia	22,8 ¹	112,8	135,6
Sem osteoporose / osteopenia	37,2	827,2 ²	864,4
	60 ³	940	1000

1 – resultante de 38%.60; 2 – resultante de 88% x 940; 3 – resultante de 6% de 1000

I – Mulheres não osteoporóticas/osteopênicas

Das 864 mulheres da coorte hipotética detectadas como não osteoporóticas/osteopênicas

37 mulheres terão fratura como desfecho (37,2)

II – Mulheres que realizaram medida de DMO pela DXA:

Com base nos dados de 136 (135,6) mulheres, da coorte hipotética, rastreadas pela DXA como osteoporóticas/osteopênicas, taxas de adesão e aderência aos antiosteoporóticos, probabilidade de ocorrência de fraturas nos pacientes com osteoporose/osteopenia (VPP de 16,8%) e na eficácia dos antiosteoporóticos na redução

de FFO obtêm-se os seguintes dados:

Uso do Alendronato

- Com adesão/aderência: **3 mulheres fraturadas**
- Sem adesão/aderência: **15 mulheres fraturadas**

Uso do Risendronato – não foi inserido na árvore de decisão por ter se mostrado a alternativa menos efetiva

- Com Adesão/aderência: **5 mulheres fraturadas**
- Sem adesão/aderência: **15 mulheres fraturadas**

Uso do Ranelato de estrôncio

- Com Adesão/aderência: **8 mulheres fraturadas**
- Sem adesão/aderência: **10 mulheres fraturadas**

Uso do Ácido zoledrônico

- Com Adesão/aderência: **8 mulheres fraturadas**
- Sem adesão/aderência: **10 mulheres fraturadas**

III - Mulheres que não realizaram medida de DMO pela DXA

Com base nos dados da coorte hipotética de 1000 mulheres com idade ≥ 65 anos, na taxa de adesão e aderência ao cálcio e vit. D, na probabilidade de ocorrência de fraturas de 6 % na população desta faixa etária e na eficácia do cálcio e vit. D na redução de FFO obtêm-se os seguintes dados:

Uso do Cálcio e vitamina D

- Com Adesão/aderência: **20 mulheres fraturadas**
- Sem adesão/aderência: **35 mulheres fraturadas**

Submetidas à Conduta tradicional (não realizar rastreamento, expectante)

- Com base nos dados da coorte hipotética de 1000 mulheres com idade ≥ 65 anos que foram submetidas à conduta tradicional e na probabilidade de ocorrência de fraturas de 6% na população com esta faixa etária tem-se o seguinte dado: **60 mulheres fraturadas**

Árvore de decisão

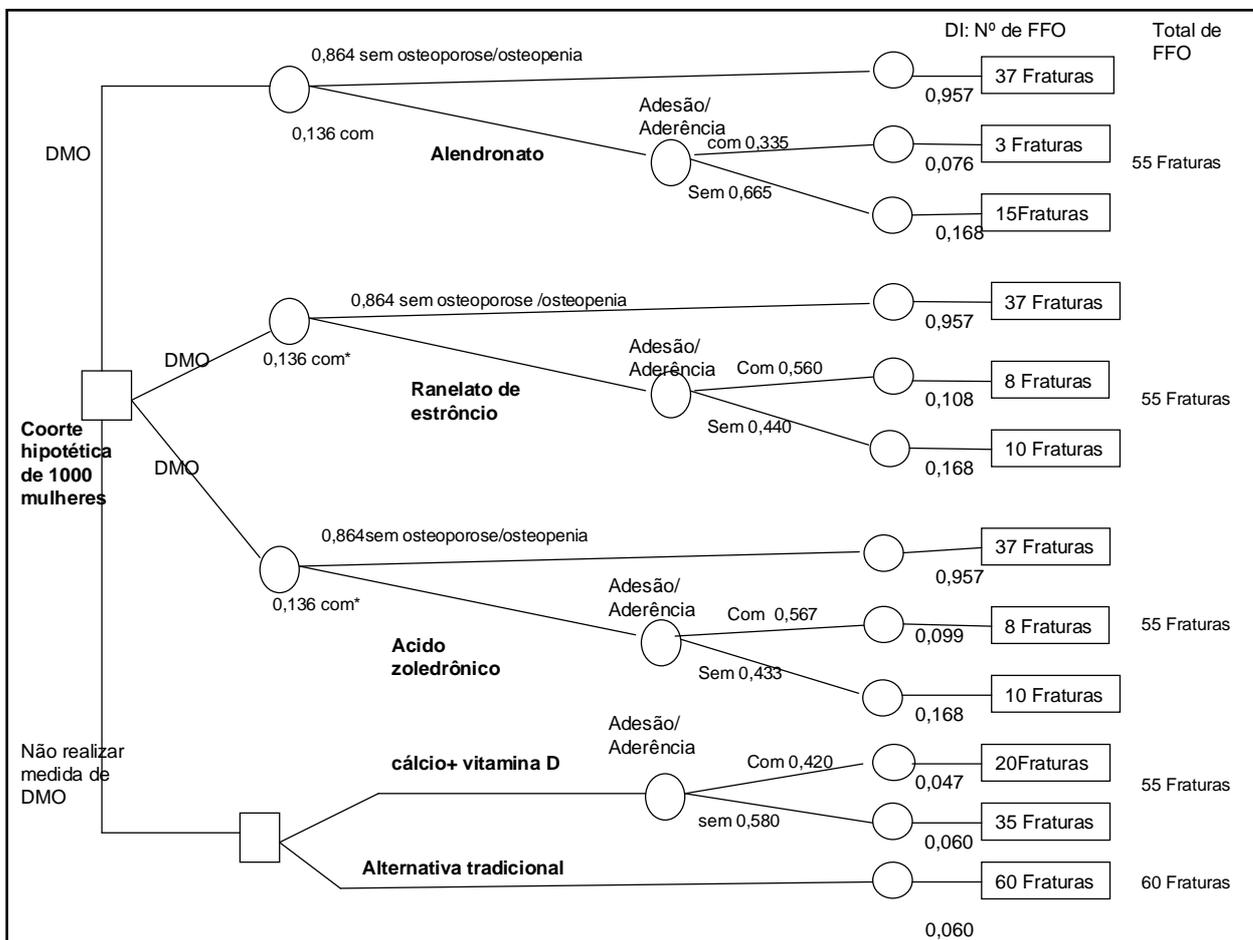


Figura 9 - Árvore de decisão – recorte I: alternativas de prevenção secundária
 Nota: a adesão/aderência refere-se à adesão inicial de 70% X a aderência ao antiosteoporótico

7.1.6 Interpretação da árvore de decisão

Considerando o número de fraturas ocorridas frente à conduta expectante na coorte de 1000 mulheres com idade ≥ 65 anos, a associação da medida de DMO por DXA com o uso do alendronato, ou do ácido zoledrônico ou do ranelato de estrôncio contribuiu para um decréscimo de 8,33% do número de mulheres fraturadas. Já para a associação, medida de DMO e o uso de risedronato houve um decréscimo de 5,0% do número de mulheres fraturadas (dado não apresentado na árvore de decisão). Para a alternativa de uso do cálcio + vitamina D na coorte em geral, sem a adoção de medida

de DMO, também houve um decréscimo de 8,33 % do número de mulheres fraturadas.

7.2 – Segundo Recorte:

Para melhor esclarecimento das internações ocorridas no SUS no ano de 2007 segue descrito abaixo alguns dados retirados do SIH/SUS em nível de Brasil. Também são apresentados alguns dados do banco de dados do estudo conduzido no INTO/RJ.

7.2.1 – Dados do SIH/SUS – Brasil

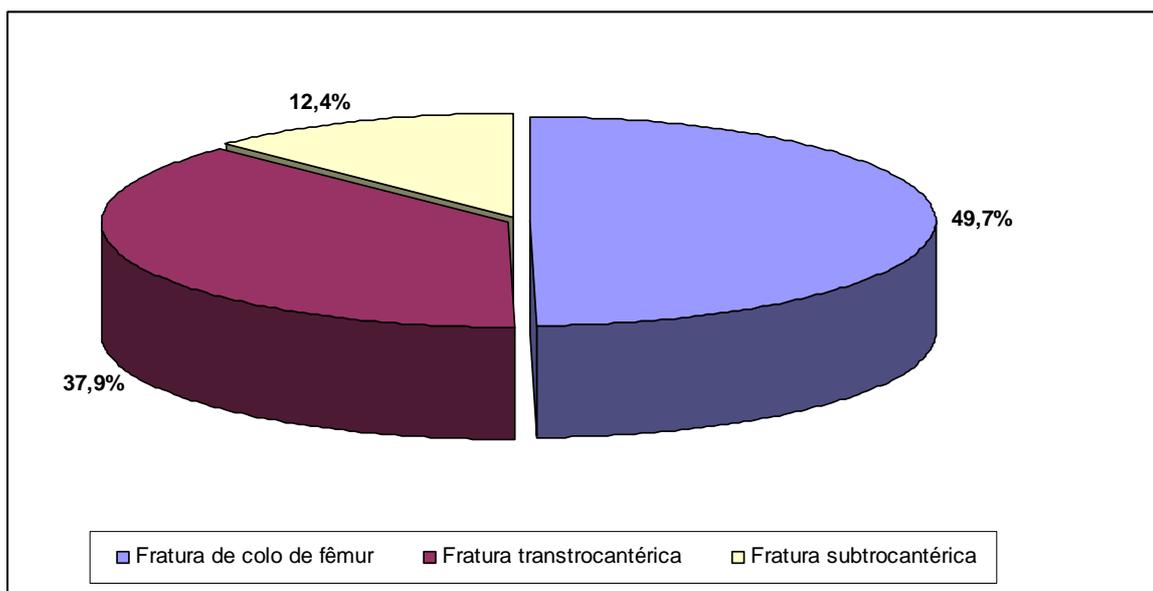
Conforme explicitado na metodologia, foram selecionadas apenas as internações de mulheres com idade ≥ 65 anos com os seguintes CID: S72.0 (fratura de colo de fêmur), S72.1 (fratura pertrocantérica, trocantérica ou transtrocantérica) e S72.2 (fratura subtrocantérica), que correspondem às fraturas proximal de fêmur. Além disso, dentro desse universo, foram excluídos alguns procedimentos que poderiam corresponder a uma segunda internação para o tratamento de uma mesma fratura proximal de fêmur.

No ano de 2007 foram registradas 23922 internações no SUS de pessoas com idade ≥ 65 anos para o tratamento de fratura de fêmur proximal (CID S720, S721, S722). Destas 16653 (69,6%) foram internações de mulheres e 7269 (30,4%) foram internações de homens. Do total 1138 (4,8%) pessoas foram a óbito durante a internação, sendo 707 (62,1%) do sexo feminino e 431 (37,9%) do sexo masculino.

Entre as 16653 internações de mulheres com idade ≥ 65 anos no SUS para tratamento de fratura proximal de fêmur a média de idade foi de 80,61 anos e a mediana de 81 anos.

De acordo com o diagnóstico principal (tipo de fratura), a distribuição das 16653 internações para tratamento de fratura proximal de fêmur em mulheres com idade ≥ 65 anos deu-se conforme apresentado no gráfico 1: 49,7% por fraturas de colo de fêmur (8280); 37,9% por fraturas transtrocantéricas (6315) e 12,4 % por fraturas subtrocantéricas (2058).

Gráfico 1 – - Frequência de internação por tipo de fratura de mulheres com idade ≥ 65 anos atendidas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007



Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

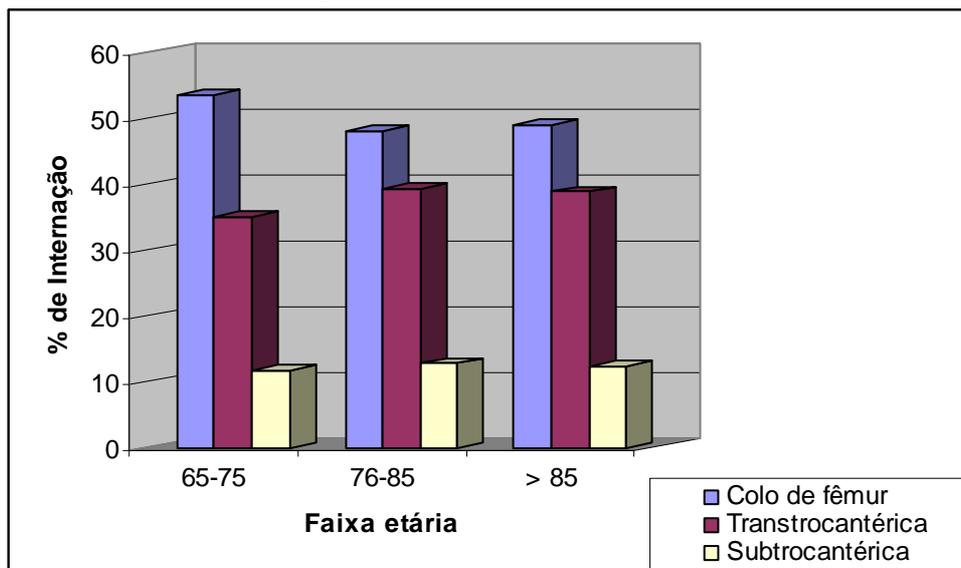
Em relação à faixa etária, a maior ocorrência de internação se deu em mulheres na faixa etária entre 76-85 anos (45,4%). A tabela 2 mostra a frequência de internação por faixa etária e o gráfico 2 mostra a frequência de internação por faixa etária e por tipo de fratura.

Tabela 2 - Frequência de internação por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos para FFO no SUS no ano de 2007

Faixa etária (anos)	Frequência	%	% cumulativa
65 – 75	4429	26,6	26,6
76 – 85	7565	45,4	72,0
> 85	4659	28,0	100,0
Total	16653	100	

Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

Gráfico 2 – Frequência de internação no SUS por faixa etária e por tipo de fratura de mulheres com idade ≥ 65 anos para tratamento de FFO no SUS no ano de 2007

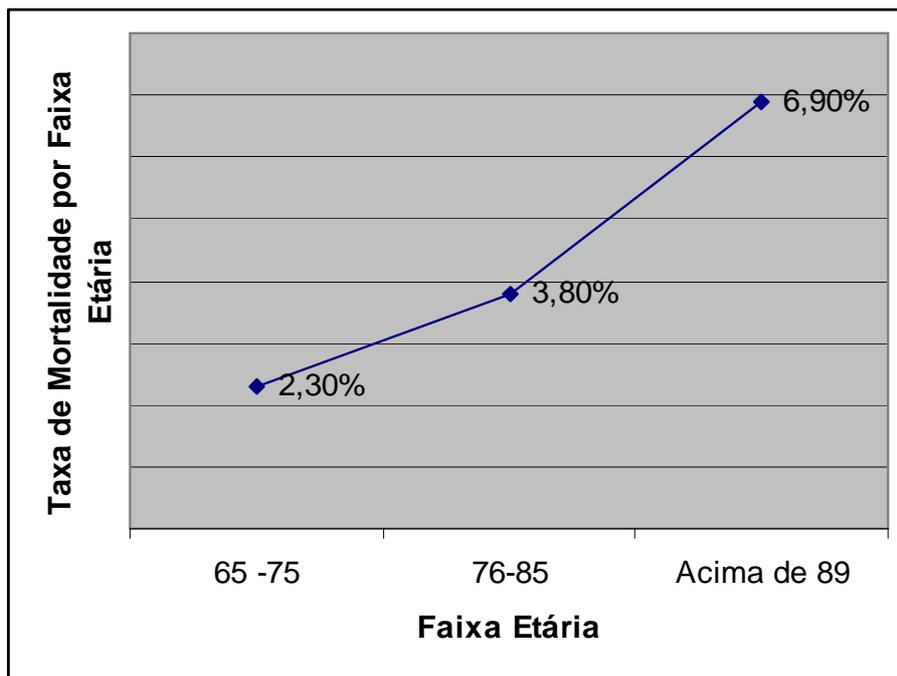


Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

Em relação à mortalidade durante a internação, foram registrados 707 óbitos de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur proximal, sendo uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 4,2%.

Foi observado que a taxa de mortalidade aumentou progressivamente com o aumento da idade, sendo de 2,3% em mulheres com idade de 65-75 anos, 3,8% em mulheres com idade de 76-85 anos, 6,9% em mulheres com idade maior que 85 anos.

Gráfico 3 – Mortalidade intra-hospitalar por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007



Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

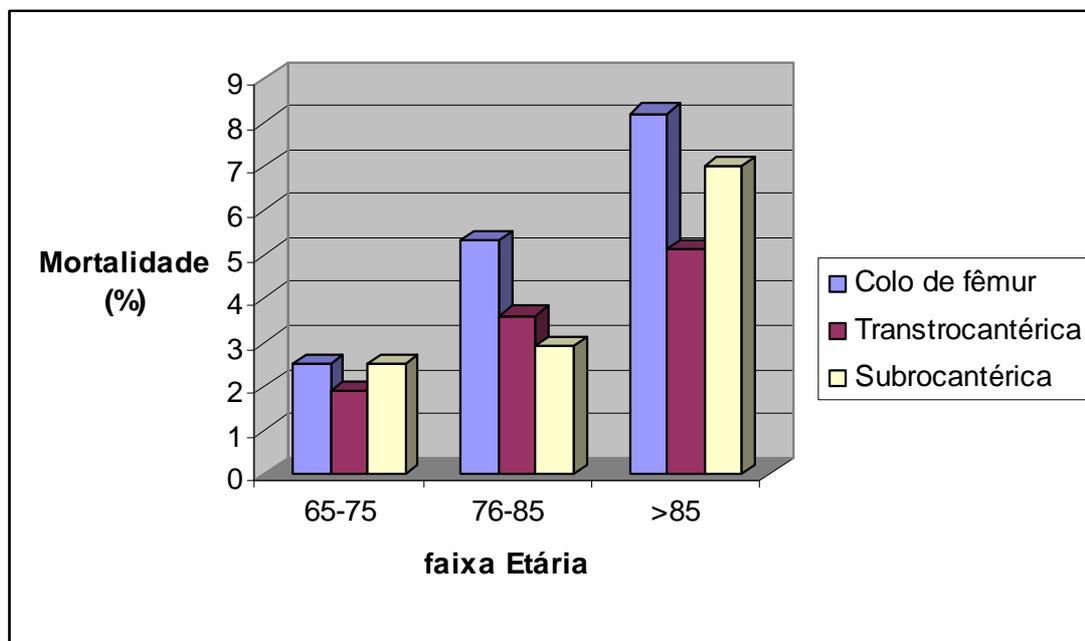
Tabela 3 – Tipo de saída hospitalar por faixa etária e por tipo de fratura de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007

Faixa Etária	Tipo de fratura									Total
	Colo de fêmur			Transtrocantérica			Subtrocantérica			
	Não óbito	Óbito	Total	Não óbito	Óbito	Total	Não óbito	Óbito	Total	
65-75	2310 (97,5%)	59 (2,5%)	2369	1514 (98,1%)	30 (1,9%)	1544	503 (97,5%)	13 (2,5%)	516	4429
76-85	3481 (94,7%)	150 (5,3%)	3631	2856 (96,4%)	107 (3,6%)	2963	943 (97,1%)	28 (2,9%)	971	7565
Maior que 85	2092 (91,8%)	188 (8,2%)	2280	1716 (94,9%)	92 (5,1%)	1808	531 (93,0%)	40 (7,0%)	571	4659
Total	7883 (95,2%)	397 (4,8%)	8280	6086 (95,3%)	229 (4,7%)	6315	1977 (96,1%)	81 (3,9%)	2058	16653

Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

Observa-se que a maior taxa de óbito se deu em mulheres com fratura de colo de fêmur com idade ≥ 85 anos e a menor taxa de óbito se deu em mulheres com fratura transtrocantérica na faixa etária de 65 a 75 anos.

Gráfico 4 – Mortalidade intra-hospitalar por faixa etária e por tipo de fratura de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS no ano de 2007 para tratamento de fratura proximal de fêmur



Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

Em relação ao tempo de permanência hospitalar, verificou-se uma média de permanência de 8,73 dias (mediana de 6,00 dias). O máximo de dias de internação registrada foi de 178 dias.

Tabela 4 – Tempo de permanência hospitalar de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007

Tempo de permanência	Número de internações	(%)
0 dias	72	0,4
1-2 dias	1008	6,1
3-5 dias	5973	35,9
6 -10 dias	5632	33,8
11-15 dias	1955	11,7
16-30 dias	1583	9,5
31-60 dias	373	2,2
61 – 90 dias	38	0,2
Acima de 90 dias	19	0,1
Total	16653	100,0

Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

Em relação aos procedimentos realizados durante a internação verificou-se que 53,7% destes correspondiam ao tratamento cirúrgico da fratura transtrocanteriana (8950); 12,6% à artroplastia parcial do quadril (2092); 17,4% ao tratamento cirúrgico da fratura do colo do fêmur (2892) e 8,1 % ao tratamento conservador da fratura da extremidade proximal do fêmur (1349). Conforme já referido, foram excluídas as internações referentes a alguns procedimentos, uma vez que não se referiam a internação para tratamento de fratura de fêmur. Estes procedimentos são: cirurgia múltipla, politraumatizado, retirada de placa e parafuso, retirada de prótese de substituição em grandes articulações, tratamento cirúrgico da fratura subcondileana (da metáfise distal) do fêmur, redução incruenta de fratura ou deslocamento epifisário ao nível do joelho e internação domiciliar com equipe hospitalar. No entanto, foram mantidos os dados referentes à mortalidade. Associados a esses procedimentos foram registrados apenas 8 óbitos decorrentes do procedimento de retirada de prótese de substituição em grandes articulações.

De acordo com os dados apresentados, observa-se que 2179 internações resultaram em tratamento não cirúrgico (conservador), o que corresponde a 13,1% do total das internações, destas 179 resultaram em óbitos correspondendo a 25,3% do número total de óbitos e uma taxa de óbito relacionado a esse tipo de tratamento de 8,21%. Os procedimentos que correspondem ao tratamento não cirúrgico de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS foram: Instalação de tração cutânea, redução incruenta da fratura de fêmur, tratamento conservador da fratura da extremidade proximal do fêmur, tratamento conservador da avulsão do grande trocanter e do pequeno trocanter do fêmur, tratamento conservador da avulsão do pequeno trocanter do fêmur, diagnóstico e/ou primeiro atendimento em clínica cirúrgica e diagnóstico e/ou primeiro atendimento em clínica médica.

Tabela 5- Procedimentos realizados em mulheres com idade \geq 65 anos internadas no SUS para tratamento de FFO no ano de 2007

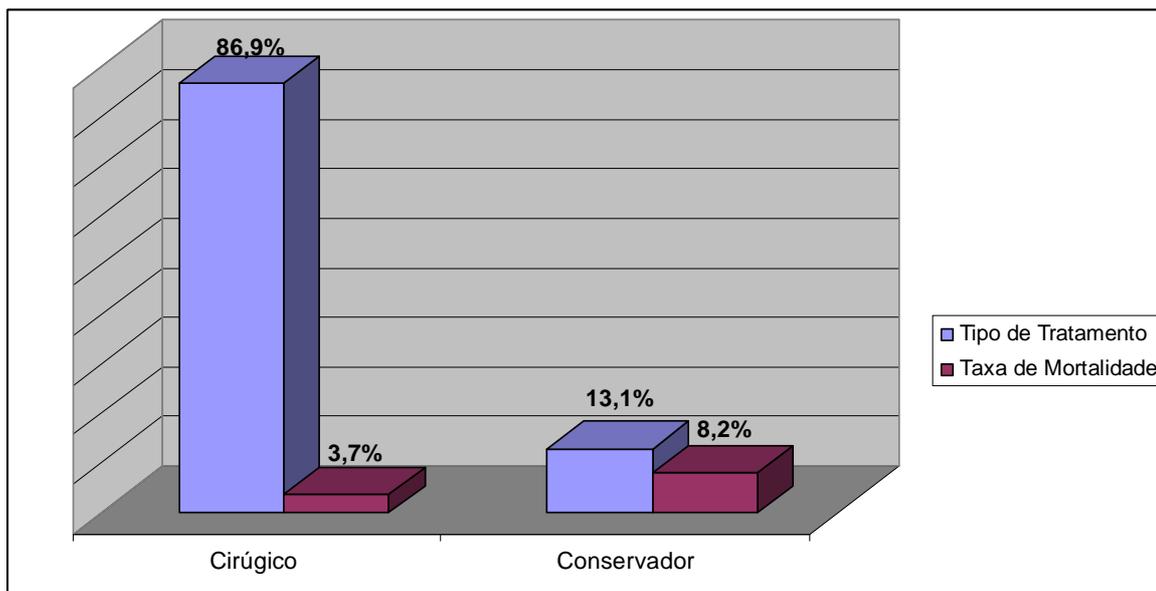
Nome do procedimento*	Frequência	%	óbitos	% de óbitos
Instalação de tração cutânea	4	0,02	0	0
Artroplastia parcial do quadril	2092	12,6	101	14,3%
Tratamento cirúrgico da fratura do colo do fêmur	2892	17,4	112	15,8%
Tratamento cirúrgico da fratura transtrocanteriana	8950	53,7	270	38,2%
Redução incruenta da fratura de fêmur	188	1,1	17	2,4%
Epifisiodesse do trocanter maior do fêmur	3	0,02	0	0
Tratamento conservador da fratura da extremidade proximal do fêmur	1349	8,1	158	22,3%
Tratamento conservador da avulsão do grande trocanter	26	0,2	4	,6%
Tratamento conservador da avulsão do grande trocanter e do pequeno trocanter do fêmur	6	0,04	0	0
Tratamento conservador da avulsão do pequeno trocanter do fêmur	3	0,02	1	,1%
Tratamento cirúrgico da fratura subtrocanteriana	533	3,2	27	3,8%
Diagnóstico e/ou primeiro atendimento em clínica cirúrgica	473	2,8	15	2,1%
Diagnóstico e/ou primeiro atendimento em clínica médica	130	0,8	1	,1%
Acidente por queda	4	0,02	1	,1%
	16653	100,0	707	100%

Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

*Nota: de acordo com a tabela de procedimentos hospitalares do SIH/SUS

De acordo com os dados apresentados no gráfico 5 observa-se que houve 86,9 % de internações que resultaram em tratamento cirúrgico, correspondendo a 14474 do total de internações, sendo a mortalidade para esse tipo de tratamento de 3,65% (528 óbitos). O tratamento conservador foi realizado em 13,1% das internações, o que corresponde a 2179 internações, sendo a mortalidade para esse tipo de tratamento de 8,21%.

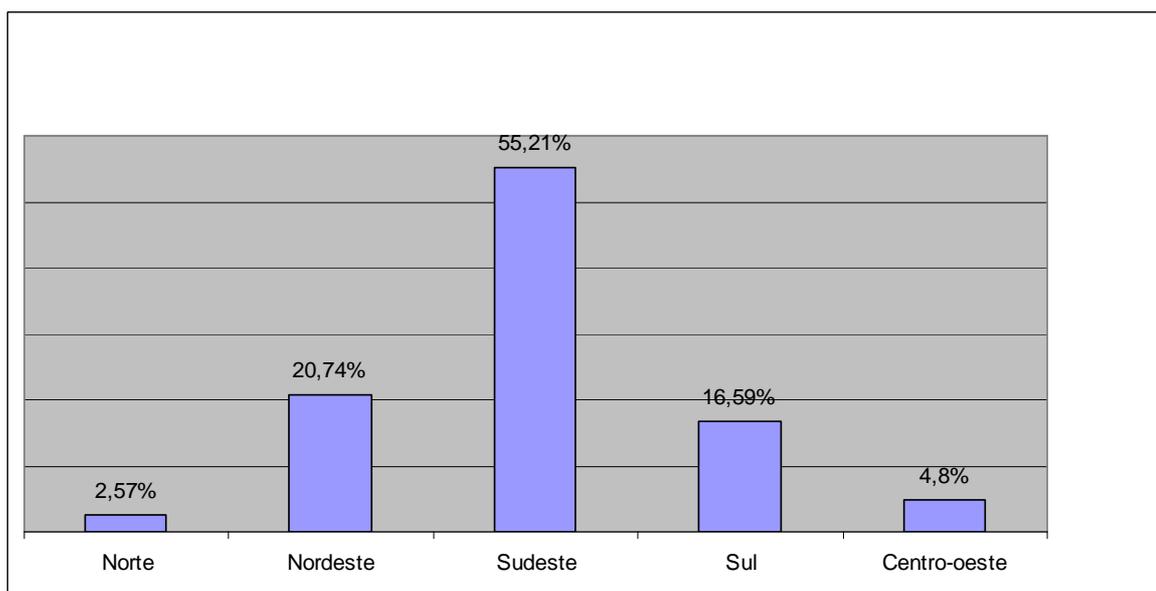
Gráfico 5 – Tipo de tratamento e mortalidade intra-hospitalar de mulheres com idade \geq 65 anos internadas no SUS para tratamento da FFO no ano de 2007



Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

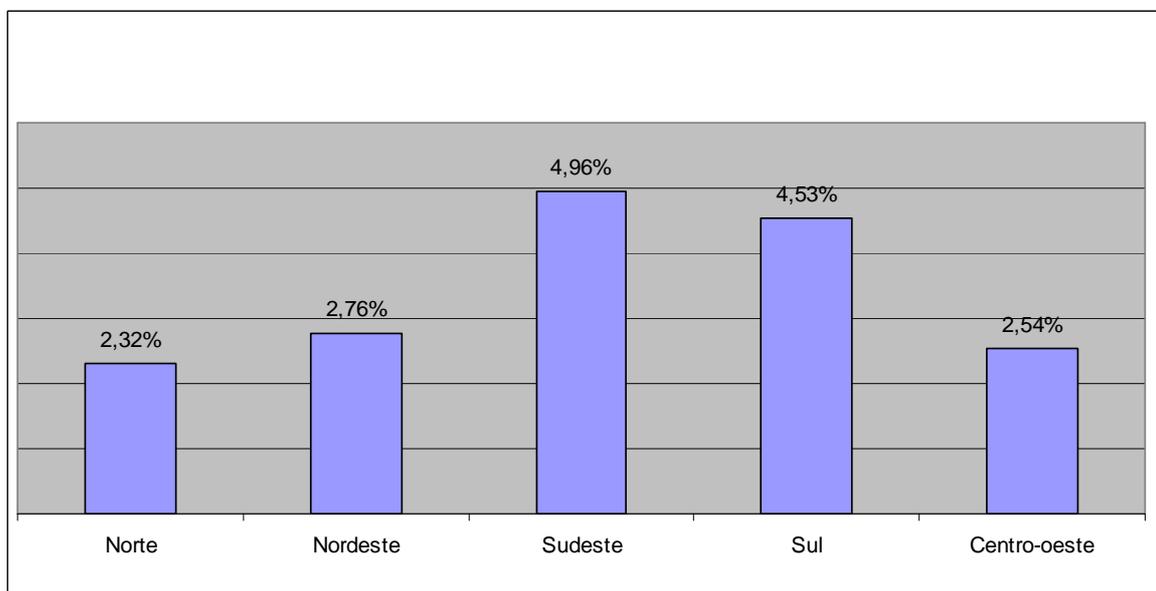
Observa-se que há uma maior concentração de internações na região Sudeste (9189) seguido da região Nordeste (3444) e sul (2761). Há que se considerar falhas que podem interferir no registro de casos, principalmente na região Norte (431) e Centro Oeste (9828), que tiveram uma taxa de internação muito baixa (gráfico 6). A taxa de mortalidade por região é apresentada no gráfico 7.

Gráfico 6 – Percentual de internações no SUS por FFO em mulheres com idade ≥ 65 anos no ano de 2007 por região



Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

Gráfico 7 – Mortalidade intra-hospitalar de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS no ano de 2007 para tratamento de FFO por região



Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

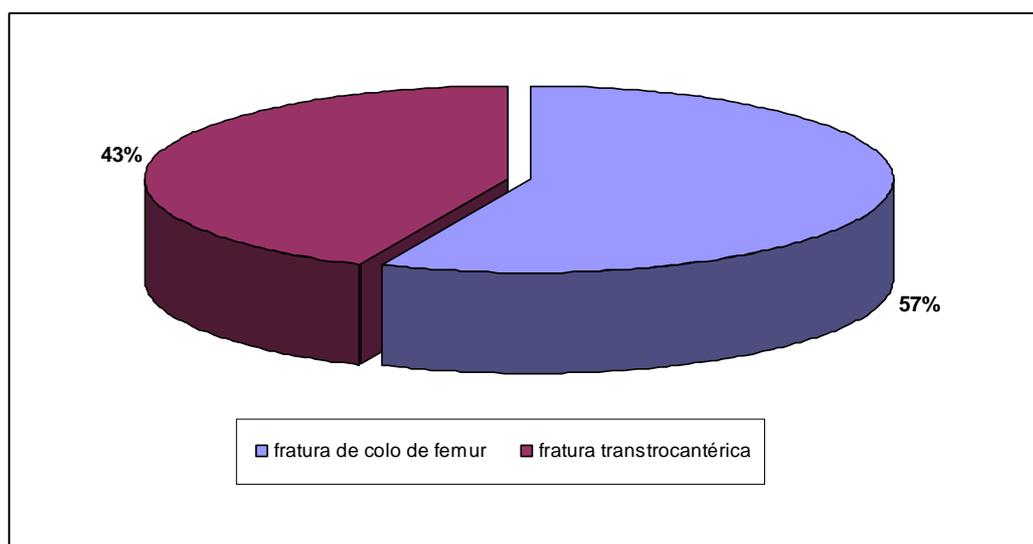
7.2.1.1 – Dados do SUS a serem utilizados na árvore de decisão do segundo recorte

Para fins de melhor comparação com os dados do INTO, que trata apenas de fraturas de colo de fêmur e transtrocanteríacas, segue abaixo os dados do banco de dados do SUS, apenas para esses dois tipos de fraturas e que serão utilizados na árvore

de decisão

Das 16653 internações de mulheres com idade ≥ 65 anos no SUS para tratamento de fratura proximal de fêmur 14595 correspondem a fraturas de colo de fêmur (CID 720) e a fraturas transtrocantericas (CID 721). Destas 626 foram a óbito durante a internação, correspondendo a uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 4,3%. A média de idade foi de 81 anos e a mediana de 81 anos. A proporção de fraturas de colo de fêmur em relação à fratura transtrocantericas é mostrada no gráfico 8:

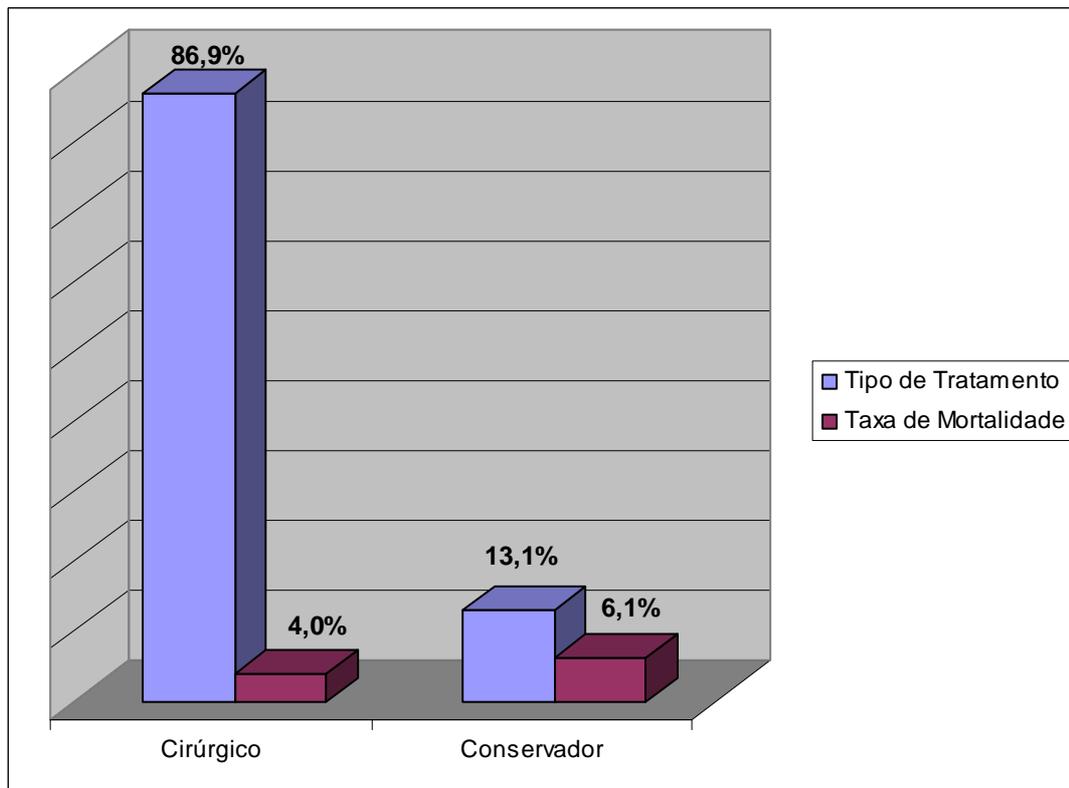
Gráfico 8 – Frequência de fratura de colo de fêmur e transtrocanterica em mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento no SUS no ano de 2007



Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

O gráfico 9 mostra a frequência de internação por tipo de tratamento e a respectiva mortalidade de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS no ano de 2007 para tratamento de fratura de colo de fêmur e transtrocanterica.

Gráfico 9 – Tipo de tratamento e mortalidade intra-hospitalar por tipo de tratamento de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas no SUS



Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

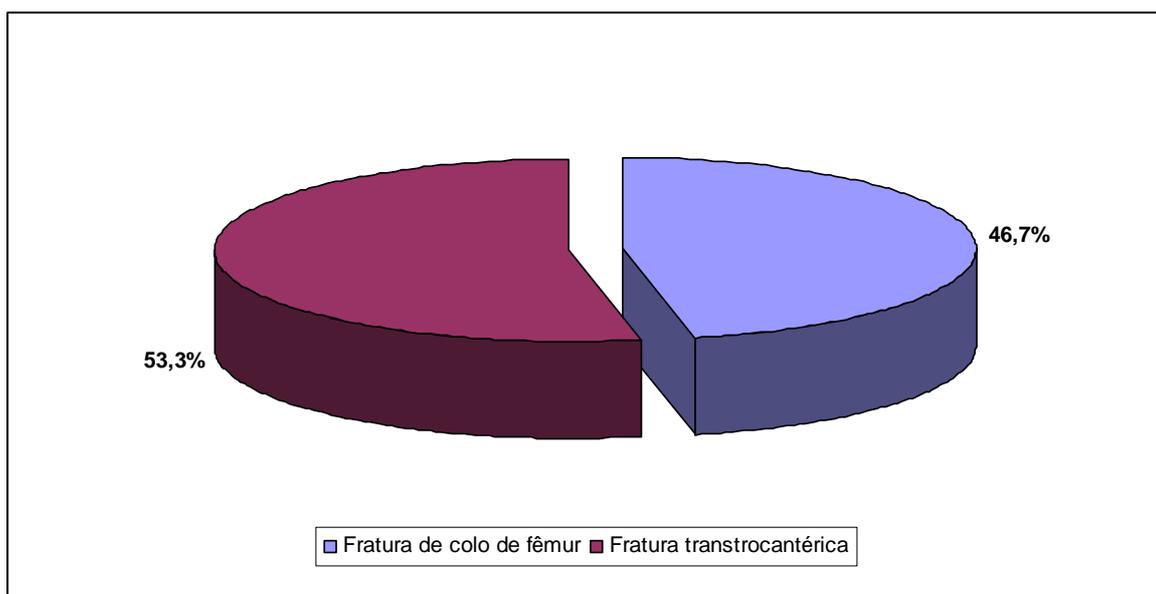
Percebe-se que, analisando apenas dos dados referentes às fraturas de colo e transtrocantéricas, não houve diferenças em relação ao total de mulheres do banco de dados que inclui aquelas com fraturas subtrancatérica. Houve apenas uma pequena redução da taxa de mortalidade do tratamento conservador e um pequeno aumento na taxa de mortalidade do tratamento cirúrgico. Portanto, para melhor comparação com os dados do INTO, serão utilizadas estas informações na construção da árvore de decisão do segundo recorte.

7.2.2 – Dados do INTO

Pelo banco de dados do estudo do INTO, entre junho de 2007 e junho de 2008, foram registradas neste serviço 92 internações de mulheres com idade ≥ 65 anos para o tratamento de fratura de colo de fêmur e fratura transtrocanterica. A média de idade foi de 80,46 anos e a mediana de 82 anos.

De acordo com a classificação das fraturas, a distribuição das 92 internações para tratamento de fratura de fêmur em mulheres com idade ≥ 65 anos deu-se da seguinte forma: 43 fraturas foram de colo de fêmur e 49 transtrocantericas (gráfico 10). No estudo do INTO, não foram incluídas as internações por fratura subtrocantericas.

Gráfico 10 - Tipo de fratura de fêmur em mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento no INTO entre junho/2007 e junho/2008



Fonte: Banco de Dados INTO

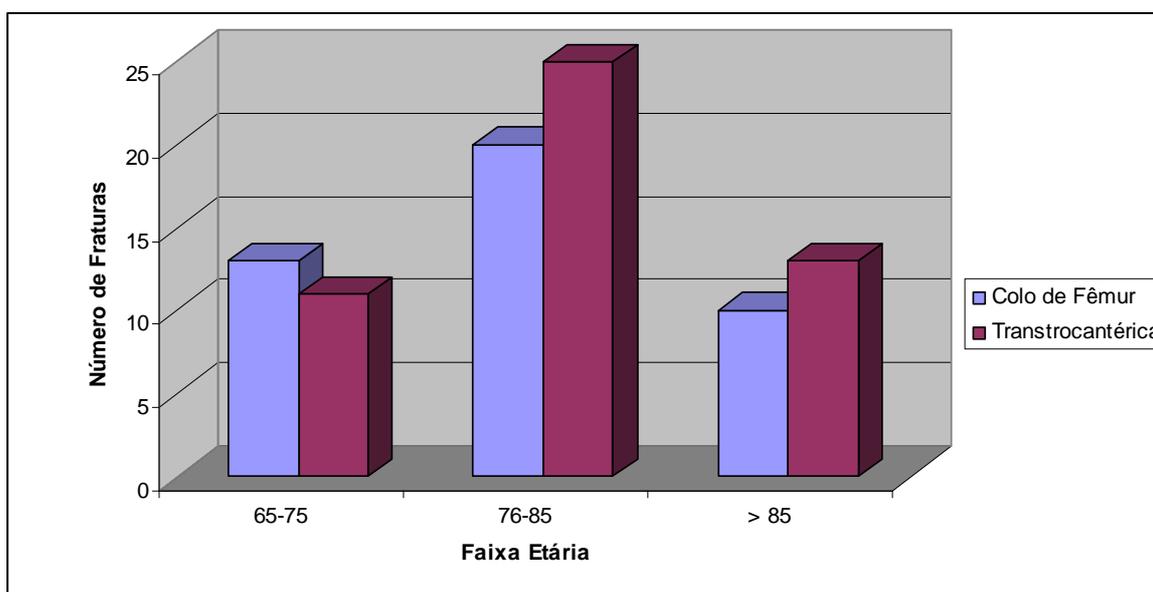
Em relação à faixa etária, a maior ocorrência de internação se deu em mulheres na faixa etária entre 76-85 anos (48,9%). A tabela 6 mostra a frequência de internação por faixa etária e o gráfico 11 mostra a frequência de internação por tipo de fratura e por faixa etária.

Tabela 6 - Frequência de internação por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008

Faixa etária (anos)	Frequência	%	% cumulativa
65 – 75	24	26,1	26,1
76 – 85	45	48,9	75,0
> 85	23	25,0	100,0
Total	92	100,0	

Fonte: Banco de Dados INTO

Gráfico 11- Frequência de internação por tipo de fratura e por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008



Fonte: Banco de Dados INTO

Em relação à mortalidade, houve 21 (22,8%) óbitos desde a internação até os três primeiros meses pós-fratura. Durante a internação foram registrados 8 óbitos, correspondendo a uma letalidade hospitalar de 8,7%. Após a alta hospitalar houve 13 óbitos (14,3%) até os 3 meses após a fratura. Foi observado que a maior taxa de mortalidade foi entre mulheres acima de 85 anos (13,04%).

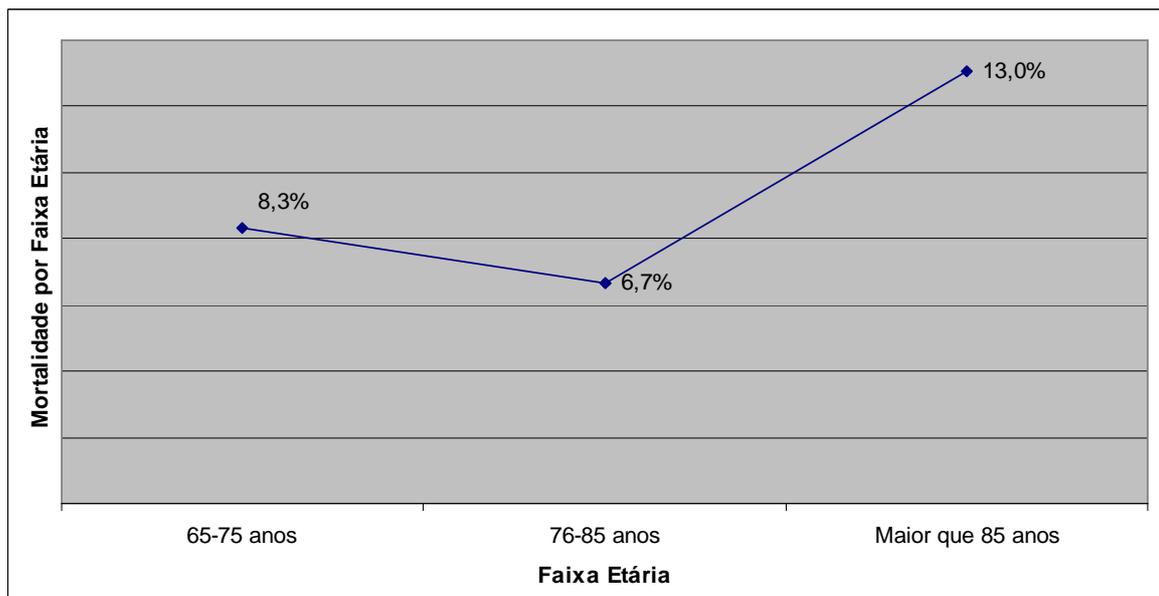
Tabela 7 – Mortalidade intra-hospitalar por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008

Faixa etária	Nº de mortes	Total de fraturas	Taxa de mortalidade dentro da faixa etária (%)	% de morte da faixa etária pela mortalidade total
--------------	--------------	-------------------	--	---

65 -75	2	24	8,3	2,2
76-85	3	45	6,7	3,3
Acima de 89	3	23	13,0	1,3
Total	8	92	4,7	

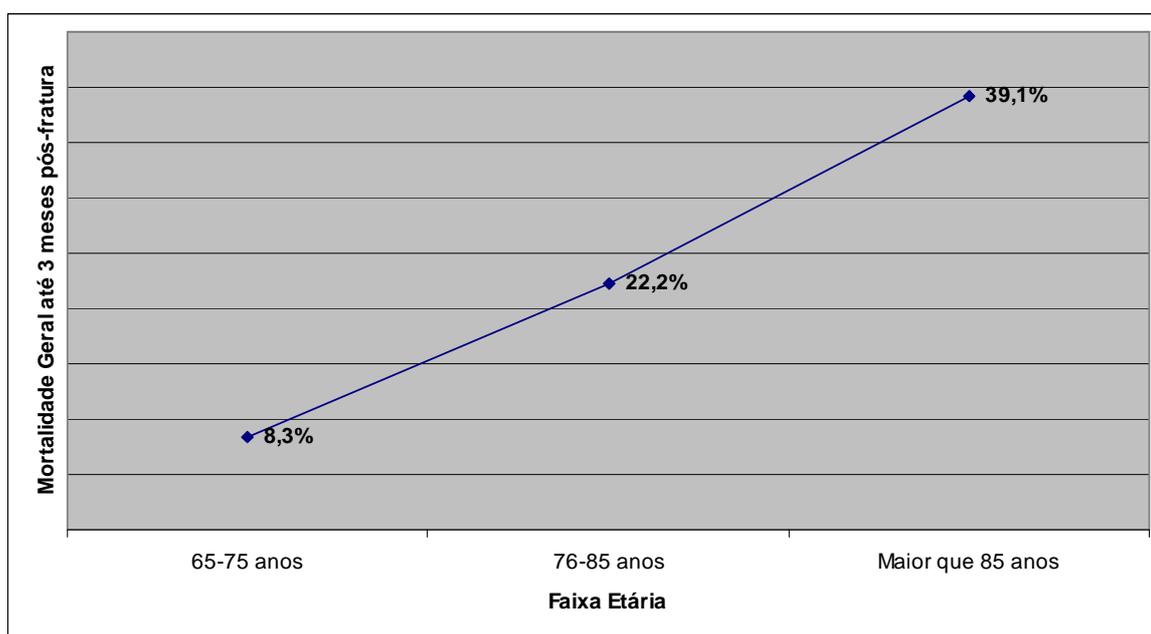
Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007

Gráfico 12 – Mortalidade intra-hospitalar por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008



Fonte: Banco de Dados INTO

Gráfico 13 – Mortalidade até 3 meses pós-fratura por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008



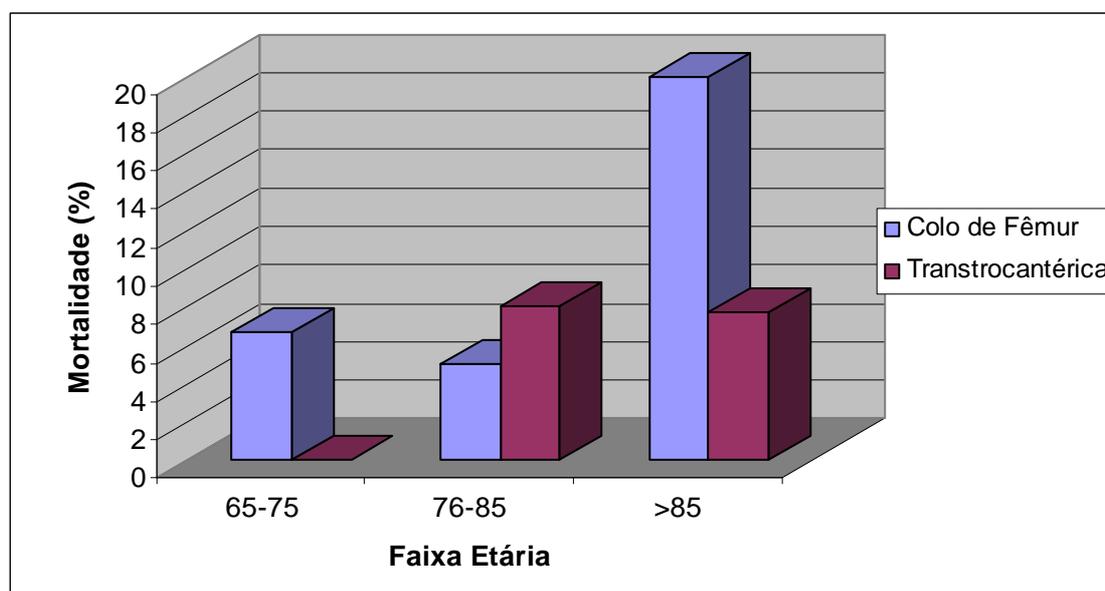
Fonte: Banco de Dados INTO

Tabela 8 – Tipo de saída hospitalar, por tipo de fratura e por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008

Faixa Etária	Tipo de fratura						Total
	Colo de fêmur			Transtrocantérica			
	Não óbito	Óbito	Total	Não óbito	Óbito	Total	
65-75	11 (93,3%)	2 (6,7%)	13	11 (100%)	0(0,0%)	11	24
76-85	19 (95,0%)	1 (5,0%)	20	23 (92,0%)	2 (8,0%)	25	45
Maior que 85	8 (80,0%)	2 (20,0%)	10	12 (92,3%)	1 (7,7%)	13	23
Total	38 (88,4%)	5 (11,6%)	43	46 (95,9%)	3 (6,1%)	49	92

Fonte: Banco de Dados INTO

Gráfico 14 – Mortalidade intra-hospitalar por tipo de fratura e por faixa etária de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de fratura de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho 2008



Fonte: Banco de Dados INTO

Em relação ao tempo de permanência hospitalar, verificou-se uma média de permanência de 24 dias (mediana de 8 dias). O mínimo de dias de internação foi de 3 dias e o máximo de 220 dias. Os 8 óbitos hospitalares ocorreram entre o 3º e o 20º dia de internação.

Tabela 9 – Tempo de permanência hospitalar de mulheres com idade ≥ 65 anos internadas para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008

Tempo de permanência	Número de internações	%
3-5 dias	18	19,6
6 -10 dias	36	39,1
11-15 dias	11	12,0
16-30 dias	15	16,3
31-60 dias	3	3,3
61 – 90 dias	3	3,3
Acima de 90 dias	6	6,5
Total	92	100,0

Fonte: Banco de Dados do INTO

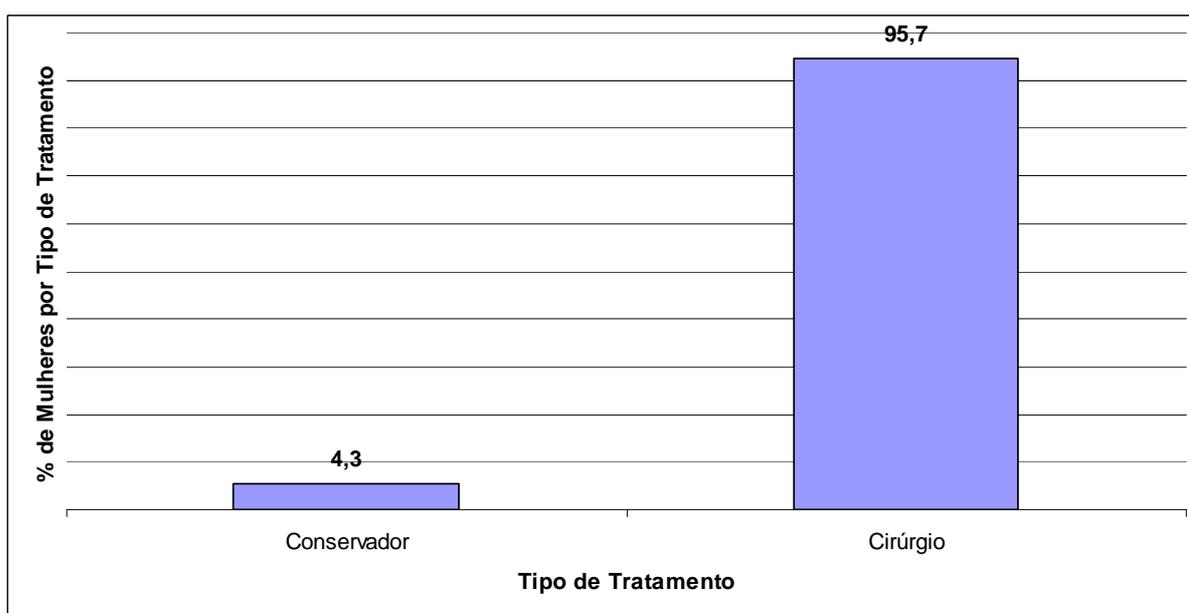
Em relação ao número de dias entre fratura e a cirurgia, verificou-se uma média de 22,62 dias (mediana de 17 dias). O mínimo de dias entre fratura e cirurgia foi de 5 dias e o máximo de 129 dias.

Em relação ao número de dias entre fratura e a internação, verificou-se uma média de 19 dias (mediana de 15 dias). O mínimo de dias entre fratura e cirurgia foi de

0 dias e o máximo de 123 dias.

Em relação aos procedimentos realizados durante a internação verificou-se que das 92 mulheres internadas, há relato que 87 realizaram procedimento cirúrgico (95,7%). Uma mulher que teve fratura transtrocantérica faleceu durante a internação, antes do tratamento e, portanto, não dá para afirmar que a mesma seria submetida a tratamento cirúrgico ou conservador, no entanto para cálculo na árvore de decisão, a mesma foi considerada como tendo sido submetida ao tratamento cirúrgico, uma vez que esse teve o maior número de casos e não influenciará no resultado. Neste caso será considerado como 88 mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico e 4 mulheres submetidas ao tratamento conservador (4,3%).

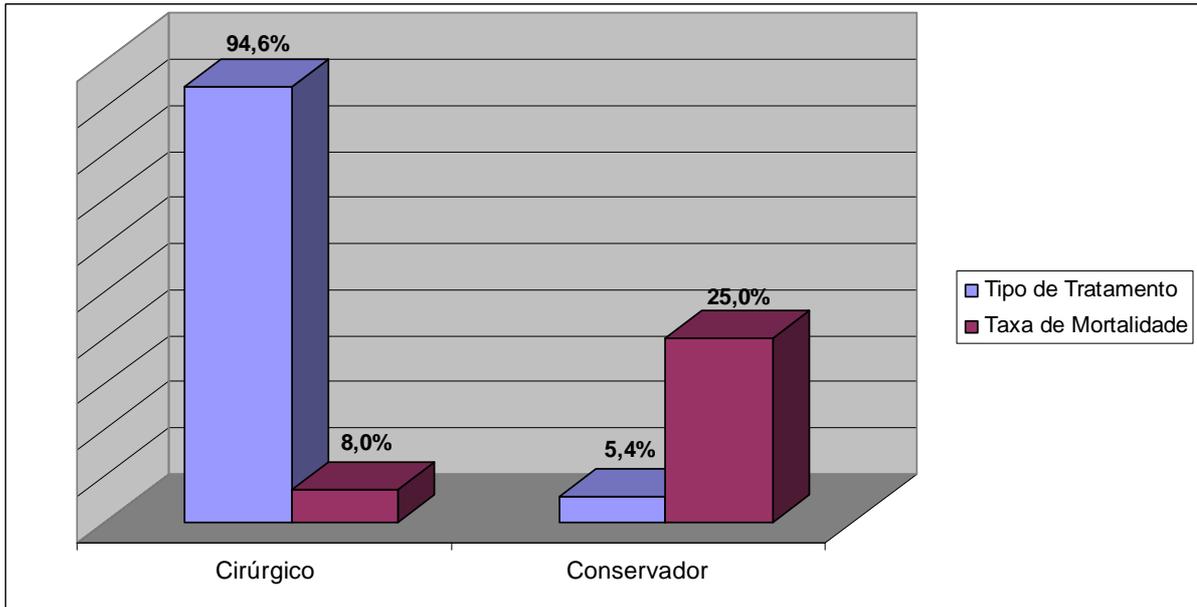
Gráfico15- Frequência de internação por tipo de procedimento de mulheres com idade \geq 65 anos para tratamento de fratura proximal de fêmur no INTO entre junho/2007 e junho/2008.



Fonte: Banco de Dados INTO

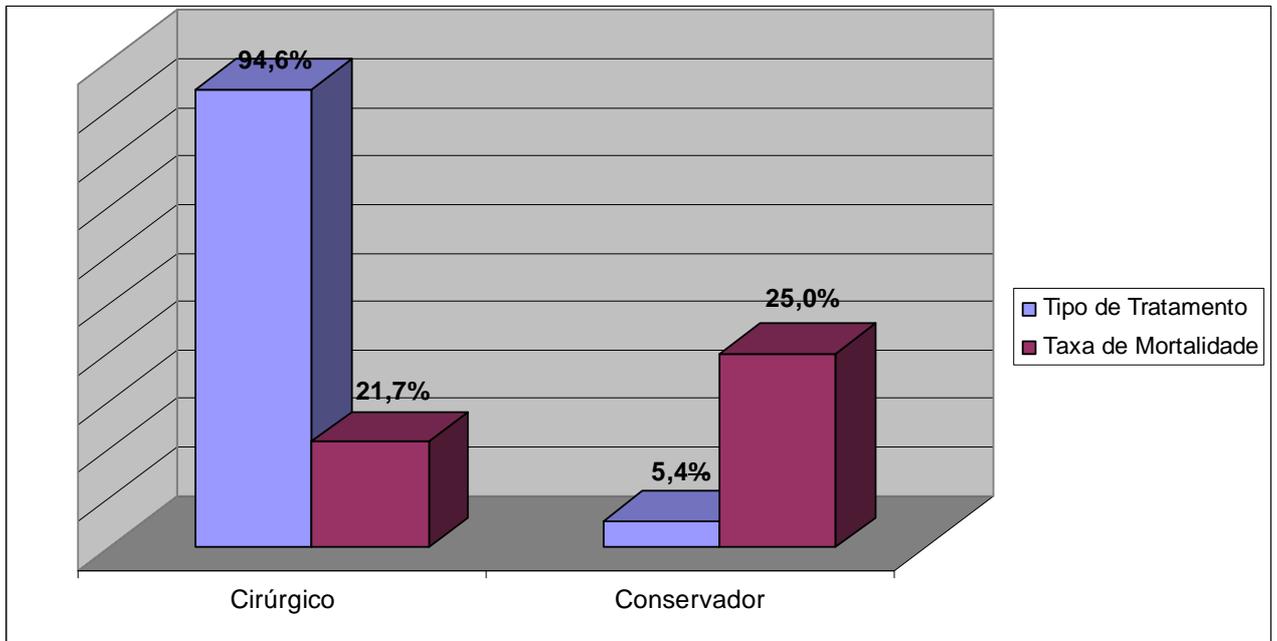
Das 88 mulheres que se submeteram ao tratamento cirúrgico, 20 foram a óbito no período de até 3 meses após fratura (21,7%), destas, 7 foram a óbito durante a internação, sendo uma taxa de óbito hospitalar de 8,0%. Das quadro mulheres que foram submetidas ao tratamento conservador, uma foi a óbito no período de até 3 meses após fratura, que corresponde ao óbito que ocorreu durante a internação, sendo uma taxa de óbito hospitalar de 25%, este também foi classificado como óbito em até 3 meses após a fratura, pois não houve óbito desse grupo após alta, nesse período.

Gráfico 16 – Tipo de tratamento e mortalidade intra-hospitalar de mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008



Fonte: Banco de Dados INTO

Gráfico 17 – Tipo de tratamento e mortalidade de até três meses pós fratura de mulheres com idade \geq 65 anos internadas para tratamento de FFO no INTO entre junho/2007 e junho/2008.



Fonte: Banco de Dados INTO

8.2.3 – Síntese dos elementos para a análise de decisão do recorte II

I – Resumo dos dados de interesse para o preenchimento da árvore de decisão

No quadro 5, é apresentado um resumo dos dados de interesse para o preenchimento da árvore de decisão do recorte II. Estes dados foram obtidos dos bancos de dados do SIH/SUS e do banco de dados do INTO, conforme já apresentados nos itens anteriores, além das estimativas de dados não disponíveis tomando-se como base a literatura científica,

Quadro 5- Resumo dos dados de interesse para análise de decisão – recorte II

Dados	SUS (%)	INTO (%)
Tratamento cirúrgico	86,9	95,7
Tratamento conservador	13,1	4,3
Óbito nos três primeiros meses pós FFO – tratamento cirúrgico	10,9 ¹	21,7
Óbito nos três primeiros meses pós FFO – tratamento conservador	16,0 ²	25,0
Recuperação no tratamento cirúrgico ³	89,1	78,3
Recuperação no tratamento conservador ³	84,0	75,0
Probabilidade de recuperação sem seqüelas no tratamento cirúrgico ³	44,0 ⁴	57,0 ⁵
Probabilidade de recuperação com seqüelas no tratamento cirúrgico ³	56,0 ⁴	43,0 ⁵
Probabilidade de recuperação com seqüelas no tratamento conservador ³	100 ⁵	100 ⁵
Probabilidade de recuperação sem seqüelas no tratamento conservador ³	0 ⁶	0 ⁶

Fonte: Banco de Dados SIH/SUS 2007 e banco de dados do INTO

¹ Estimado a partir da mortalidade intra-hospitalar (tratamento cirúrgico do SUS) multiplicada pela relação mortalidade em 3 meses/ mortalidade hospitalar (tratamento cirúrgico do INTO).

² Estimado a partir da mortalidade intra-hospitalar (tratamento conservador do SUS) multiplicada pela relação mortalidade total em 3 meses / mortalidade total hospitalar (tratamento conservador +cirúrgico do INTO). Não foi considerada a relação do tratamento conservador devido ao reduzido número de casos.

³ Considerando 3 meses após a FFO. Do universo das pacientes que sobreviveram até este período.

⁴ Considerando uma taxa de recuperação dos pacientes que sobreviveram até este período e que não participaram de um programa de reabilitação. Estimativas baseadas no estudo de Vidán, et al ¹¹⁸

⁵ Considerando uma taxa de recuperação dos pacientes que sobreviveram até este período e que participaram de um programa de reabilitação. Estimativas baseadas no estudo de Vidán, et al ¹¹⁸

⁶ Foi considerado que todos os pacientes no tratamento conservador que sobreviveram no período de 3 meses ficaram com alguma seqüela.

II – Árvores de Decisão

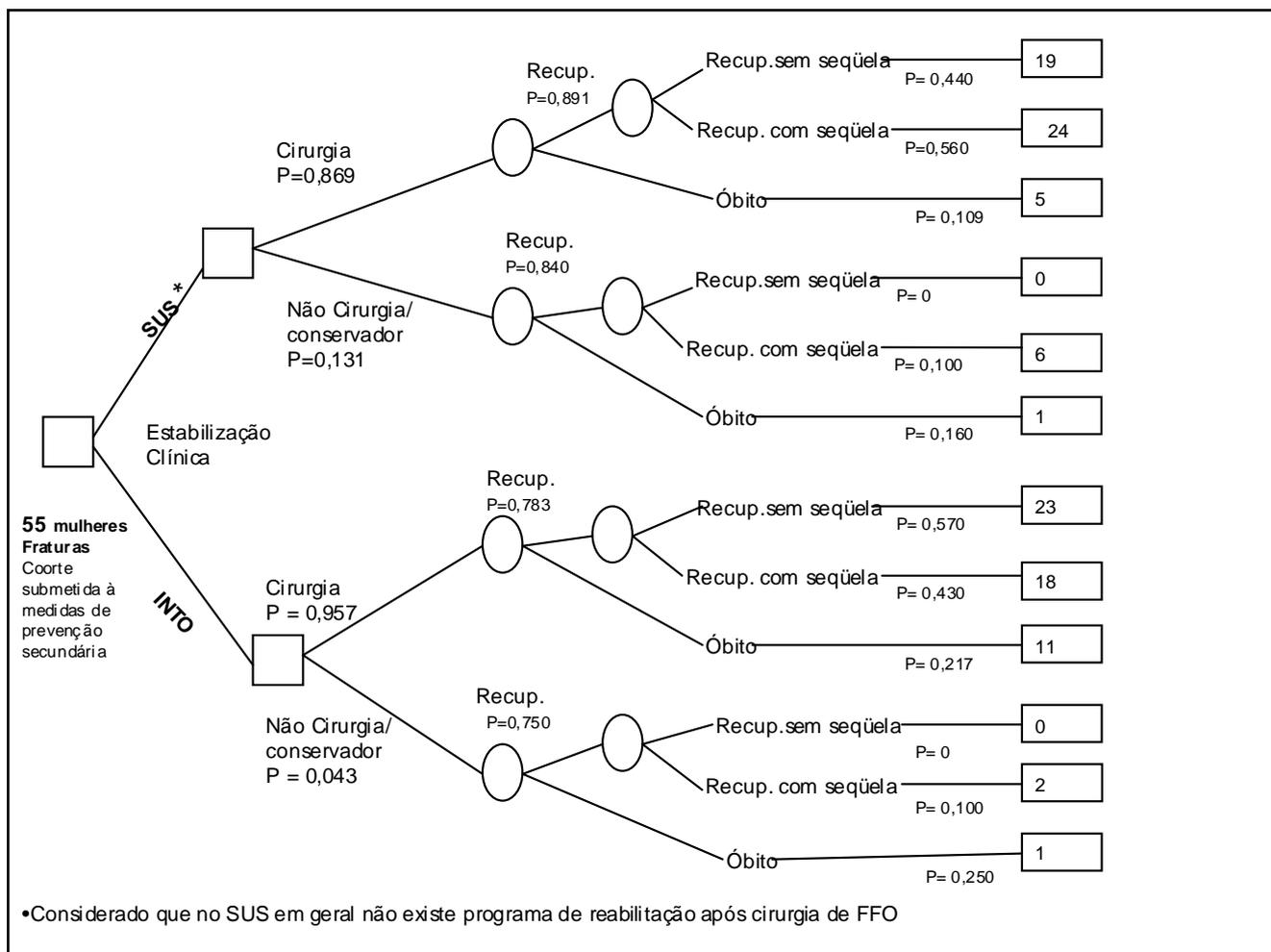


Figura 10 - Árvore de decisão – recorte II: tratamento da fratura de fêmur osteoporótica no SUS e no INTO/medida de prevenção secundária

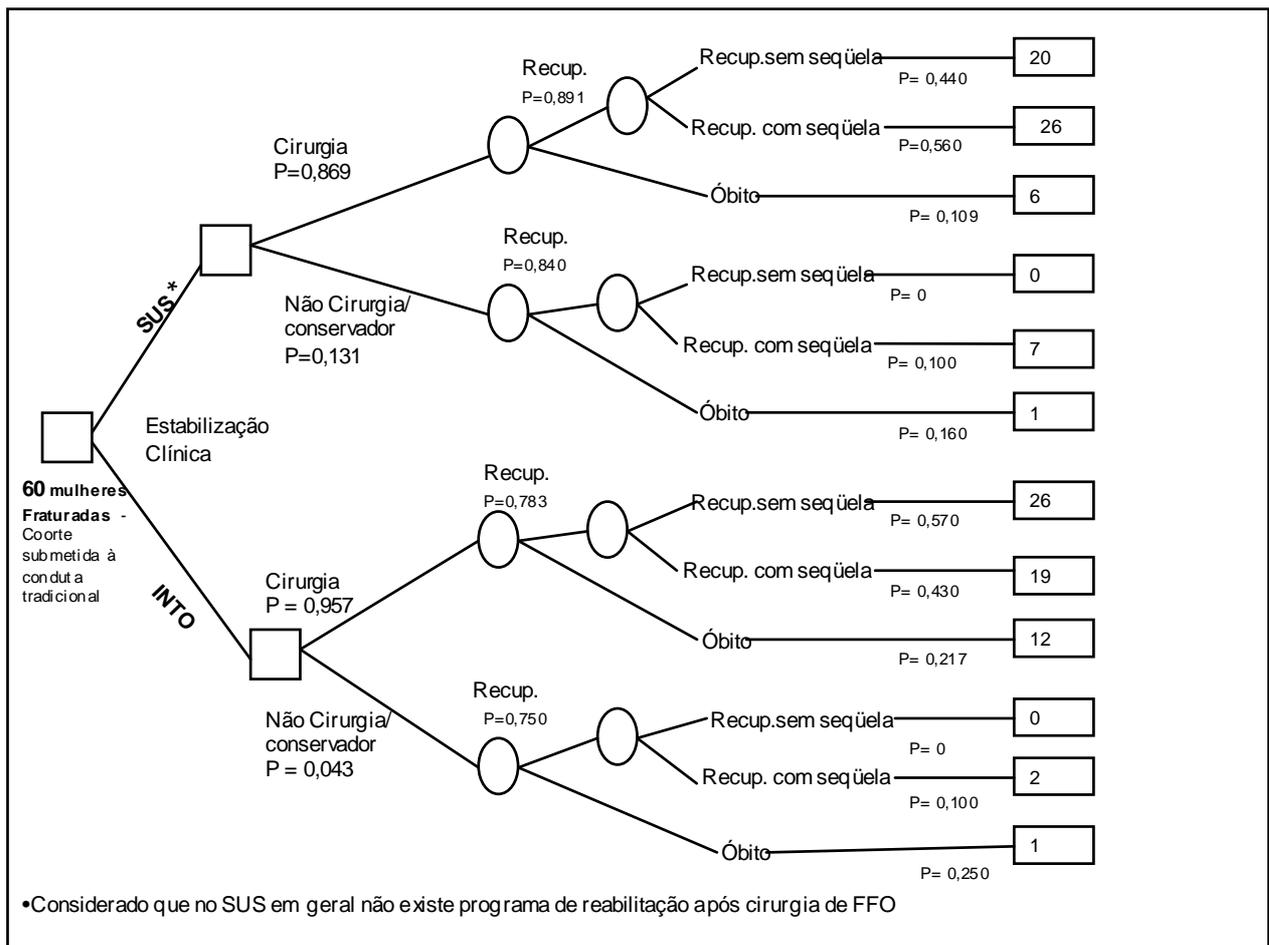


Figura 11 – Árvore de decisão – recorte II: tratamento da fratura de fêmur osteoporótica no SUS e no INTO/alternativa tradicional

III – Expectativa de sobrevida

Conforme explicitado na metodologia desse segundo recorte, na estimativa de QALYs para o ramo da árvore de decisão destinado ao INTO, seriam utilizados dados preliminares do estudo realizado nesse serviço, medidos três meses após a cirurgia. No entanto, devido à falhas no preenchimento dos instrumentos de avaliação de qualidade de vida e situação funcional (EuroQol e Katz) do estudo do INTO não foi possível realizar essa análise. Portanto, os resultados desse recorte limitar-se-ão à avaliação da efetividade em termos de anos de vida ganhos e vidas salvas.

Conforme a metodologia, para o cálculo de anos de vida ganhos, as estimativas de sobrevida da população de interesse foram estimadas utilizando-se os dados da Tábua Completa de Mortalidade para a população do sexo feminino do ano de 2007, publicados pelo IBGE¹¹³. Considerando que a análise realizada é para uma coorte

hipotética de mulheres com idade igual ou acima de 65 anos, optou-se por generalizar a expectativa de sobrevida de mulheres com 76 anos para toda essa população, uma vez que essa idade corresponde ao início da faixa etária que teve maior número de casos de fraturas tanto no SUS quanto no INTO. Portanto, a expectativa de sobrevida a ser usada para a coorte hipotética de mulheres com idade igual ou acima de 65 anos foi de 11,8 anos. Também foi considerado que a expectativa de sobrevida das mulheres fraturadas sem sequelas é igual à da população em geral da mesma faixa etária.

Conforme discorrido na metodologia, para a expectativa de sobrevida de mulheres fraturadas que ficaram com seqüelas, foi adotada uma diminuição da expectativa de sobrevida dessa população em 25%¹¹⁹ em comparação com as mulheres em geral de mesma faixa etária ou seja, 8,9 anos.

Tabela 10 - Expectativa de sobrevida da população de brasileira do sexo feminino por idade – 2007

Idade	Expectativa de Sobrevida	Idade	Expectativa de Sobrevida
50	30,8	65	18,8
51	29,9	66	18,1
52	29,1	67	17,4
53	28,2	68	16,7
54	27,4	69	16,1
55	26,6	70	15,4
56	25,7	71	14,8
57	24,9	72	14,2
58	24,1	73	13,5
59	23,3	74	13,0
60	22,6	75	12,4
61	21,8	76	11,8
62	21,0	77	11,3
63	20,3	78	10,8
64	19,6	79	10,3
		80+	9,9

Fonte: IBGE - Diretoria de Pesquisas (DPE), Coordenação de População e Indicadores Sociais (COPIS).

Com base nos dados da árvore de decisão e na expectativa de sobrevida discorridas acima, são apresentados no quadro 6 e 7 o número de anos de vida ganhos decorrente do tratamento da FFO no INTO e no SUS, considerando o número de mulheres fraturadas após adoção da alternativa tradicional e após a adoção das medidas de prevenção secundária (já apresentados na árvore de decisão do recorte I).

Quadro 6 - Cálculo da efetividade em anos de vida ganhos, considerando a alternativa de prevenção secundária, de mulheres fraturadas atendidas no INTO e no SUS em geral

55 mulheres fraturadas - Considerando a aplicação de medidas de prevenção secundária ¹				
	Desfechos	Nº de mulheres	Expectativa de sobrevida (em anos) ¹	Anos de vida ganhos
SUS	Óbito ²	6	0	0
	Recuperação sem seqüelas no tratamento cirúrgico ³	19	11,8	242,2
	Recuperação com seqüelas no tratamento cirúrgico ³	24	8,9	213,6
	Recuperação sem seqüelas no tratamento conservador ³	0	11,8	0
	Recuperação com seqüelas no tratamento conservador ³	6	8,9	53,5
	Total de sobrevida SUS			
INTO	Óbito ²	12	0	0
	Recuperação sem seqüelas no tratamento cirúrgico ³	23	11,8	271,4
	Recuperação com seqüelas no tratamento cirúrgico ³	18	8,9	160,2
	Recuperação sem seqüelas no tratamento conservador ³	0	11,8	0
	Recuperação com seqüelas no tratamento conservador ³	2	8,9	17,8
Total de sobrevida INTO				449,4 anos de vidas ganhos

Fonte: Banco de dados SIH/SUS 2007, banco de dados do INTO e literatura científica

¹ Considerando as mulheres fraturadas da coorte de 1000 mulheres do primeiro recorte

² Número de óbitos (cirúrgico+conservador) até 3 meses pós-fratura

³ Até 3 meses pós-fratura

Quadro 7- Cálculo da efetividade em anos de vida ganhos, considerando a alternativa tradicional, de mulheres fraturadas atendidas no INTO e no SUS em geral

		60 mulheres fraturadas - Considerando a alternativa tradicional/expectante ¹		
	Desfechos	Nº de mulheres	Expectativa de sobrevida (em anos) ¹	Anos de vida ganhos
SUS	Óbito ²	7	0	0
	Recuperação sem seqüelas no tratamento cirúrgico ³	20	11,8	236,0
	Recuperação com seqüelas no tratamento cirúrgico ³	26	8,9	231,4
	Recuperação sem seqüelas no tratamento conservador ³	0	11,8	0
	Recuperação com seqüelas no tratamento conservador ³	7	8,9	62,3
	Total de sobrevida SUS			
INTO	Óbito ¹	13	0	0
	Recuperação sem seqüelas no tratamento cirúrgico ³	26	11,8	306,8
	Recuperação com seqüelas no tratamento cirúrgico ³	19	8,9	169,1
	Recuperação sem seqüelas no tratamento conservado ³	0	11,8	0
	Recuperação com seqüelas no tratamento conservador ³	2	8,9	17,8
Total de sobrevida INTO				493,7 anos de vida ganhos

Fonte: banco de dados SIH/SUS 2007, banco de dados do INTO e literatura científica

¹ Considerando as mulheres fraturadas da coorte de 1000 mulheres do primeiro recorte

² Número de óbitos (cirúrgico+conservador) até 3 meses pós-fratura

³ Até 3 meses pós-fratura

8.2.4 – Análise dos resultados das árvores de decisão

De acordo com a árvore de decisão do recorte I, estima-se que, a aplicação de medidas de prevenção secundária em uma coorte de 1000 mulheres com idade ≥ 65 anos resulte em 55 FFOs. Inserindo essas mulheres fraturadas na árvore de decisão do segundo recorte, estima-se, a partir dos dados do DATASUS e dados observados em estudo prospectivo no INTO, a ocorrência de 6 óbitos em até três meses pós-fratura, para aquelas tratadas no SUS, e 12 óbitos em até três meses pós-fratura, para aquelas tratadas no INTO, ou seja, o INTO teve duas vezes mais óbitos que o SUS. Em termos

de sobrevida, estimou-se que as mulheres tratadas no SUS teriam 41,6 anos de vidas ganhos a mais que aquelas tratadas no INTO.

Considerando a não aplicação de medida de prevenção secundária na mesma coorte de 1000 mulheres do recorte I, ou seja, considerando a conduta tradicional, estimou-se, com base em evidências científicas e em estimativa da prevalência da osteoporose no país, a ocorrência de 60 FFOs. Inserindo essas mulheres fraturadas na árvore de decisão do segundo recorte, estimou-se, novamente a partir dos dados do DATASUS e dados observados em estudo prospectivo no INTO, a ocorrência de 7 óbitos em até três meses pós-fratura, para aquelas tratadas no SUS, e 13 óbitos em até três meses pós-fratura, para aquelas tratadas no INTO. Em termos de sobrevida, estimou-se que as mulheres tratadas no SUS teriam 36 anos de vidas ganhos a mais que aquelas tratadas no INTO.

Em termos de vidas salvas, a aplicação medidas de prevenção secundária (em comparação com a conduta tradicional) e o encaminhamento das mulheres fraturadas para o SUS ou para o INTO teve como consequência estimada a redução de 1 óbito, ou seja, a ocorrência de 1 vida salva para cada 1000 mulheres atendidas no SUS ou no INTO. Portanto, haveria uma pequena superioridade, em termos de vidas salvas, para a alternativa de prevenção secundária quando ela é comparada à conduta tradicional, independente do local de atendimento à fratura.

Ainda, analisando a árvore do primeiro recorte, a aplicação de medidas de prevenção secundária na coorte hipotética de 1000 de mulheres com idade ≥ 65 anos resultou em 5 fraturas a menos em relação à conduta tradicional. Essas 5 fraturas corresponderiam a 14,6 anos de vidas ganhos (59 anos de sobrevida estimada para essas 5 mulheres não fraturadas menos 41,4 anos de sobrevida restantes correspondentes a 5 casos de pacientes fraturadas e tratadas no INTO ou SUS).

Com estes resultados, é possível afirmar que as medidas de prevenção secundária são pouco efetivas, em termos de redução de anos de vidas ganhos e de vidas salvas. Não é possível afirmar que esta conduta deve ser indicada para implementação e difusão no sistema de saúde público brasileiro. Para isso, é fundamental uma estimativa com menor incerteza sobre a grandeza desse diferencial de efetividade, em anos de vida ganhos, e, sobretudo, a realização de uma análise de custo-efetividade e custo-utilidade entre a alternativa de prevenção secundária e a expectante até o final da reabilitação.

Em termos de vidas salvas e anos de vidas ganhos, o SUS mostrou um melhor resultado em relação ao INTO, quando trata mulheres fraturadas advindas tanto da conduta tradicional quanto da prevenção secundária. No entanto, com esse resultado

não é possível afirmar que o SUS seja superior ao INTO. Para isso, seria necessária uma análise ajustada não apenas por sexo e faixa etária mas também por outros fatores prognósticos importantes, como delta tempo entre a fratura e a admissão hospitalar. Também, é necessária a condução de uma análise de custo efetividade para melhor avaliação das alternativas, de forma a subsidiar o gestor do SUS na tomada de decisão.

8 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

8.1 – Análise de sensibilidade para o primeiro recorte.

Existe a escassez de dados sobre a adesão e aderência aos medicamentos antiosteoporóticos. Os estudos existentes sobre o tema não possuem dados mais detalhados e específicos para todos os medicamentos e, além disso, não foi encontrado estudos que avaliaram a aderência por um período maior que 5 anos. Diante disso, optou-se por fazer uma análise de sensibilidade dos dados das árvores de decisão utilizando os dados também de aderência do estudo de Krauss³¹ e também uma outra análise de sensibilidade utilizando uma estimativa de aderência em 10 anos, uma vez que, sabe-se que com o passar do tempo a aderência é reduzida.

I – Considerado uma aderência de 40% para todos os medicamentos, estimada por Krauss (2003)³¹ e pensando-se que a aderência tende a diminuir com os anos, obtêm-se os seguintes resultados:

- DMO + Alendronato – ocorrência de 56 fraturas, ou seja, um decréscimo do número de fraturas de 6,7 %, em relação à conduta tradicional na coorte de 1000 mulheres
- DMO + Risedronato ou DMO + Ranelato de estrôncio ou DMO + Ácido zoledrônico – ocorrência de 57 fraturas, ou seja, um decréscimo do número de fraturas de 5,0 %, em relação à conduta tradicional na coorte de 1000 mulheres
- Cálcio de vitamina D – ocorrência de 56 fraturas, ou seja, um decréscimo do número de fraturas de 6,7 %, em relação à conduta tradicional na coorte de 1000 mulheres

II – Ainda considerado uma redução de 50 % da aderência a todos os medicamentos, após 10 anos, obtêm-se os seguintes resultados:

- DMO + Alendronato ou DMO + Risedronato – ocorrência de 58 fraturas, ou seja, um decréscimo do número de fraturas de 3,3 %, em relação à conduta tradicional na coorte de 1000 mulheres.
- DMO + Ranelato de estrôncio ou DMO + Ácido zoledrônico – ocorrência de 57 fraturas, ou seja, um decréscimo do número de fraturas de 5,0 %, em relação à conduta tradicional na coorte de 1000 mulheres.
- Cálcio de vitamina D – ocorrência de 57 fraturas, ou seja, um decréscimo do número de fraturas de 5 %, em relação à conduta tradicional na coorte de 1000 mulheres.

8.1 – Análise de sensibilidade para o segundo recorte.

Como as estimativas de recuperação com e sem seqüelas foram efetuadas tanto para o SUS quanto para o INTO, optou-se por não realizar análise de sensibilidade para essas estimativas (inicialmente pretendia-se realizar as estimativas apenas para o SUS, uma vez que o estudo do INTO forneceria essa informação). Adotando-se uma sobrevida de 11,8 para todas as mulheres, independente de terem seqüelas ou não, observa-se que não ocorrem mudanças nas diferenças de desfechos entre o INTO e o SUS e entre a conduta tradicional e a medida de prevenção secundária.

9 – DISCUSSÃO

Não existem dados consistentes para afirmar que a fratura de fêmur osteoporótica é um problema de saúde pública no Brasil, no entanto, também não se pode afirmar o contrário e, considerando que o envelhecimento da população brasileira é um fato real, é importante que os gestores se preocupem em entender mais essa problemática para a previsão de futuros problemas relacionados às questões epidemiológicas, sociais e psicológicas, bem como demanda por serviços de saúde, novas tecnologias, aumento dos custos da assistência, entre outros.

Considerando que não se pode afirmar que a osteoporose e a fratura de fêmur osteoporótica seja um problema de saúde pública no país, ficam as perguntas: A prevenção seria a melhor alternativa? Ou existiriam, outras estratégias de gestão mais adequadas para lidar com essa situação de saúde? Outras tecnologias poderiam ter sido exploradas neste estudo, no entanto devido a necessidade de determinar um recorte para o estudo, optou-se por focar apenas no rastreamento seguido do uso de antiosteoporótico, além de uma avaliação parcial das informações referentes ao tratamento da fratura de fêmur no Sistema Único de Saúde.

Existem grandes lacunas nos dados epidemiológicos internacionais e nacionais sobre a prevalência de osteoporose e a identificação prospectiva sobre os riscos de fratura⁶⁰. Observa-se que a maioria das evidências encontradas neste estudo e que identificaram a prevalência e incidência da osteoporose e fraturas osteoporóticas foram obtidas de estudos conduzidos em países desenvolvidos e, principalmente, de amostra de mulheres caucasianas em que as taxas são mais elevadas e cujos resultados não podem ser extrapolados para países como o Brasil. De acordo com Frazão & Naveira¹⁸ as taxas de ocorrência de osteoporose apresentam grande amplitude que dependem das características demográficas da população, entre as quais a origem étnica, o sexo, a idade, e o tipo de sítio pesquisado, como, por exemplo, a coluna lombar ou fêmur. Além disso, referem que as diferenças observadas nas taxas de osteoporose também podem ser atribuídas às características metodológicas dos estudos, como é o caso dos diferentes parâmetros empregados para a seleção da população. Também há um fator que interfere na taxa de osteoporose e de osteopenia, o tipo de *software* utilizado pelos equipamentos de medicação da DMO. Os poucos estudos brasileiros sobre o tema foram realizados em usuários de serviços de saúde e, portanto, não são de base populacional. Ainda de acordo com Frazão & Naveira¹⁸ se por um lado os estudos de base populacional podem subestimar a prevalência de doenças, aqueles realizados em serviços de saúde tendem a

superestimá-los.

A incidência de 6% utilizada neste estudo foi estimada por Krauss³¹, tendo sido realizada com base em estudos nacionais e internacionais e no SIH/SUS³¹. Sabe-se que esta incidência é mais baixa que a apresentada em diversos estudos internacionais, porém, como a população brasileira difere em características da população caucasiana, justifica-se a adoção de uma incidência mais baixa. Além disso, esta estimativa corrobora com os dados de Komatsu et al⁶⁵, que encontrou uma incidência anual de fratura de fêmur em mulheres acima de sessenta anos de 50,03/10 mil habitantes em um estudo na cidade de Marília, São Paulo.

O presente estudo apresentou algumas limitações metodológicas, principalmente pela escassez de dados epidemiológicos nacionais sobre a situação da osteoporose e fraturas de fêmur, condutas adotadas e suas conseqüências para população atingida, a existência de poucos estudos sobre a eficácia dos antiosteoporóticos e do desfecho fratura de fêmur, as limitações dos bancos de dados, as limitações da autora referente às análises estatística dos dados, entre outras. Soma-se a isso a limitação de tempo e também o fato de que o mesmo trata-se de uma avaliação tecnológica com dados incompletos ou parciais. Além disso, alguns dados foram estimados, sendo utilizado como base para estas estimativas evidências disponíveis. No entanto, foram realizadas análises de sensibilidade que não mostraram grandes discrepâncias quando se alteravam os dados estimados.

9.1 – Primeiro recorte

De acordo com a árvore de decisão I observou-se que as medidas de prevenção secundária aplicadas em uma coorte de 1000 mulheres com idade ≥ 65 anos, evitariam no mínimo 5 fraturas (8,33%) em relação a não adoção de nenhuma medida de prevenção, considerando os dados de eficácia e aderência dos estudos avaliados. A associação da medida de DMO por DXA com o uso o alendronato, ou do ácido zoledrônico ou do ranelato de estrôncio contribuiu para um decréscimo de 8,33% do número de mulheres fraturadas. Já para a associação, medida de DMO e o uso de risedronato houve um decréscimo de 5,0% do número de mulheres fraturadas. O estudo de custo-efetividade que está sendo conduzido com os resultados de efetividade desse estudo será primordial para uma conclusão se essa estratégia de fato é positiva ou não para o SUS.

Também observou-se que não há diferença, em termos de número de fraturas evitadas, entre a adoção de medidas de prevenção secundária (rastreamento) e a adoção

de cálcio e vit.D para toda a coorte de mulheres, que também evitariam 5 fraturas (8,33%) em relação a não adoção de nenhuma medida.

Além disso, não há diferenças em número de fraturas de fêmur evitadas (efetividade) entre os diferentes antiosteoporóticos avaliados. Na análise de sensibilidade conduzida, onde alterou-se a taxas de aderência, houveram pequenas diferenças entre o número de fraturas evitadas por tipo de antiosteoporótico empregado. Para uma redução de 50% na aderência de todos os antiosteoporóticos, o uso do alendronato reduziu 2 fraturas(3,3%) em relação à conduta tradicional, ou seja teve uma redução menor que o risendronato, ranelato de estrôncio e ácido zoledrônico, que reduziram 3 fraturas (5,0 %) em relação à conduta tradicional. Utilizando os dados de Krauss³¹, que considerou uma aderência de 40%, o uso do alendronato reduziu 4 fraturas (6,7%) em relação à conduta tradicional, ou seja teve uma redução melhor que o risendronato, ranelato de estrôncio e ácido zoledrônico, que reduziram 3 fraturas (5,0 %) em relação à conduta tradicional. Já para a associação, medida de DMO e o uso de risedronato o resultado foi o mesmo que o do alendronato.

Para uma coorte hipotética de mulheres com idade ≥ 50 anos, e chegou-se a seguinte conclusão: o uso do ácido zoledrônico evitou a ocorrência de 3 fraturas (6,0%) em relação à conduta tradicional, ou seja teve uma redução melhor que o risendronato (2 fraturas - 4,0%), o alendronato (3 fraturas - 6,0%). O uso apenas do cálcio e vitamina D evitou a ocorrência de 4 fraturas (8,0%). Um estudo semelhante conduzido por Krauss³¹, que também utilizou uma coorte hipotética de 1000 mulheres na perimenopausa e uma a incidência de fratura estimada de 5%, concluiu pela não indicação de programa de rastreamento para mulheres nesta faixa etária, o que corrobora como uma metanálise de estudos de coorte prospectivo que avaliou a capacidade preditiva da medida de DMO por DXA para fratura de fêmur, realizada por Marshall et al⁵³, que concluiu que não é recomendável, para mulheres na menopausa, a adoção de programa de screening para a medida de densidade óssea.

Para a avaliação da eficácia dos antiosteoporóticos foram selecionados para apenas os estudos que tiveram como desfecho a ocorrência da fratura de fêmur. No entanto, tem-se clareza que há um volume muito maior de estudos onde o desfecho é a ocorrência de alteração da DMO, que é um fator de risco importante para fratura, entretanto a opção metodológica deste trabalho foi focar na eficácia dos medicamentos na prevenção da FFO.

Sabe-se da importância e utilidade dos estudos com desfecho de alteração da DMO, uma vez que os mesmos podem apontar diversas informações sobre a eficácia,

efetividade, segurança relacionado ao uso desses medicamentos. Porém, embora a DMO seja um fator de risco para fratura, a relação entre ao nível de alteração da DMO e o risco de fratura não está bem estabelecido na literatura. Como exemplo, podem ser citados os resultados do estudo de Black et al⁹⁷, que sugerem que descontinuar o uso de alendronato após 5 anos não aparenta ter um aumento significativo no risco de fratura, apesar do mesmo estudo ter mostrado um moderado declínio na DMO e uma gradual queda nos marcadores bioquímicos após a interrupção do uso deste medicamento.

Houve uma dificuldade de encontrar estudos de boa qualidade que avaliassem a eficácia e segurança dos medicamentos antiosteoporóticos em que o desfecho principal fosse a ocorrência de fraturas. Frequentemente o resultado de um único estudo é muitas vezes usado como verdade absoluta, sendo reproduzido em vários artigos científicos, o que induz a um entendimento de que a evidência é mais robusta do que realmente é, até porque, ao citá-los, alguns revisores não explicitam as deficiências do estudo, cabendo ao leitor ter uma capacidade crítica muito aguçada. Muitos desses estudos possuem vieses e os seus resultados geralmente possuem baixa validade externa, sendo os resultados aplicáveis apenas para populações específicas, com faixas etárias e nível de T-score delimitados e, portanto, não podem ser extrapolados para toda a população. No entanto, esses resultados têm sido vastamente utilizados na prática clínica para mulheres na pós-menopausa de várias idades e níveis de T-scores e também têm sido utilizados amplamente como base para estudos secundários. Supõe-se que isso ocorra muitas vezes por motivos como: a interferência e indução da indústria farmacêutica, limitação de conhecimento sobre estudos científicos e de análise crítica dos prescritores e também pela escassez de estudos sobre o assunto, principalmente estudos que focalizam a fratura de fêmur como desfecho.

Esse problema também foi observado na seleção dos estudos que compuseram o primeiro recorte desse trabalho. Um exemplo disso, é o estudo de Mcclung et al¹⁰¹, que além de selecionar mulheres com idade ≥ 70 anos, que tem maior risco de fratura segundo a literatura, também selecionou mulheres com um T-score muito baixo, o que, em geral, favorece o efeito do medicamento. Foi observado outros estudos que tem usado o resultado desse estudo de Mcclung et al¹⁰¹ afirmando que o risedronato é eficaz na redução do risco de fratura de fêmur em mulheres na pós-menopausa sem, no entanto, explicitar que essa eficácia é aplicada a uma população específica de mulheres com um T-score muito baixo, o que reflete um aumento no risco de fratura.

Com relação ao tempo de seguimento, a maioria dos estudos selecionados para compor o primeiro recorte desse trabalho teve um tempo de seguimento de três anos.

Como a osteoporose é uma doença em que o desfecho fratura pode ocorrer a longo prazo, a avaliação desse tipo de desfecho deveria ocorrer com um tempo de seguimento maior. Talvez isso justifique o fato de vários estudos clínicos optarem por avaliar o desfecho alteração de DMO ao invés de ocorrência de fratura. É necessário que sejam explorados estudos que avaliem o tempo indicado para uso do medicamento, de forma a alcançar o melhor efeito e também estudos que avaliem por quanto tempo o efeito do medicamento permanece após o fim do uso. O estudo com maior tempo de seguimento identificado neste trabalho e que foi selecionado principalmente pela relevância do período de seguimento de 10 anos foi o estudo de Black et al⁹⁷.

Outro ponto que deve ser observado é que a eficácia dos medicamentos, como no caso do ranelato de estrôncio, alendronato, foi condicionada à necessidade de correção dos níveis de cálcio e Vit D, no entanto, essa situação foi encontrada em praticamente todos os estudos que avaliaram a eficácia dos medicamentos antiosteoporóticos. A pergunta que fica é: será que no SUS ao se prescrever o uso de antiosteoporóticos também estão ajustados os níveis de cálcio e Vit D nos pacientes? Esta é uma sugestão de tema que deveria ser explorado no futuro.

Em relação à aderência, alguns estudos têm mostrado que a aderência aos medicamentos para osteoporose é pobre, o que é um problema que pode interferir na eficácia dos mesmos e conseqüentemente no resultado do tratamento⁸⁷.

Neste trabalho foram consideradas taxas diferentes conforme apontaram as evidências analisadas nos estudos selecionados para este trabalho, apesar de outros estudos considerarem a taxa de aderência semelhante para todos os medicamentos antiosteoporóticos. A opção de adotar taxas de aderência diferentes se justifica, principalmente, por que existem diferenças em relação aos eventos adversos (tipos e frequência) dos diferentes antiosteoporóticos, que podem influenciar na taxa de aderência do uso destes medicamentos.

Em relação à aderência aos bifosfonatos, há que se mencionar que os mesmos podem ter uma aderência menor devido aos cuidados a serem adotados ao tomar o medicamento visando reduzir a possibilidade de eventos gastrointestinais. A orientação é que os mesmos devem ser tomados com um copo de água com um intervalo mínimo de 30 a 60 minutos após alguma refeição. Após isso, o paciente deve manter-se na vertical por pelo menos 30 minutos. Vários autores afirmam que os próprios eventos gastrointestinais interferem na aderência a essa classe de medicamento. Portanto, há a necessidade de mais estudos sobre a adesão e aderência a esses medicamentos e os efeitos da não adesão e não aderência na efetividade dos mesmos.

É fundamental ressaltar que a taxa de aderência diminui com o tempo, sendo importante que estudos sejam realizados para avaliar a taxa de aderência por mais de 5/10 anos de uso do medicamento.

Há ainda controvérsias em relação à definição de aderência, principalmente em relação à quando definir se o paciente foi ou não aderente ao tratamento. Kertes et al.¹¹⁴ realizaram um estudo prospectivo com informações de um banco de dados de uma organização de saúde de uma região de Israel. A população do estudo consistia de todas as mulheres membros do plano com idade de 45 anos ou mais, que somou um total de 4448 mulheres que estavam tomando a primeira dose de algum bifosfonato (os autores não especificaram qual tipo de bifosfonato) entre maio de 2003 e abril de 2004. O objetivo do estudo era identificar as taxas de aderência e persistência (conjuntamente chamados por eles de “*compliance*”) de mulheres utilizando pela primeira vez algum bifosfonato e identificar fatores associados com a aderência e a persistência no uso desses medicamentos. Os autores consideraram aderentes as mulheres que fizeram uso do medicamento em pelo menos 80% dos dias definidos para uso. Como resultado apenas 37% dos pacientes que tomavam dose diária foram aderentes aos medicamentos, enquanto que 58% daquelas com dose semanal foram aderentes.

Já Tosteson et al.¹⁰⁷ avaliaram os fatores associados à interrupção precoce do tratamento com três tipos de medicamentos (raloxifeno, hormônio e alendronato) para mulheres com baixa densidade óssea. A pesquisa foi realizada por meio de inquérito telefônico a mulheres com 45 anos ou mais que tiveram um T-score avaliado por DXA consistente com osteoporose ou osteopenia e que tinham começado a tomar algum dos medicamentos citados. Os inquéritos foram realizados dentro de 4 a 12 meses após o início da terapia (média 7 meses). Das 956 mulheres que participaram no estudo, a taxa de interrupção do tratamento foi de 26% de mulheres usando terapia hormonal, 19% em mulheres que tomaram o raloxifeno, e 19% em mulheres que tomaram alendronato. As mulheres mais propensas a interromper o tratamento foram aquelas que se incomodaram mais com os eventos adversos e aquelas que pensaram que o exame para medida da sua densidade óssea não mostrou osteoporose.

Há que se considerar a necessidade de uma exploração detalhada sobre os eventos adversos relacionados aos medicamentos antiosteoporóticos. Para isso seria necessária uma avaliação em longo prazo e não apenas no período de seguimentos dos ensaios clínicos randomizados, que tiveram uma média de seguimento de 3 anos. Neste sentido seria muito importante reforço da vigilância pós – comercialização.

O estudo de Black et al.⁹⁷ que teve um tempo de seguimento de 10 anos tratou as

informações relacionadas aos eventos adversos advindos do uso do alendronato de forma muito limitada, o que foi um grande prejuízo, considerando que este estudo teve um tempo de seguimento longo, o que poderia fornecer informações valiosas do uso desse medicamento a longo prazo, bem como os seus eventos adversos. Os autores apenas referiram a segurança do uso do alendronato por um período de 10 anos.

Entre os eventos adversos relacionados ao uso do ácido zoledrônico destaca-se a ocorrência de fibrilação atrial, o estudo que avaliou esse medicamento indicou um aumento significativo no risco de fibrilação atrial com o uso do ácido zoledrônico em comparação com o placebo (50 versus 20 pacientes; $p < 0.001$). Para chegar a essa conclusão, os autores analisaram três estudos que envolveram mais de 16.000 pacientes que tomavam essas drogas. A partir de análises, descobriram que aqueles que tomaram a droga tinham duas vezes mais probabilidade de sofrer com fibrilação atrial do que aqueles que não tomavam o remédio. Entre os sintomas mais conhecidos da doença estão dores no peito, dificuldades para respirar e palpitações. Portanto, esse é um evento que deve ser considerado ao se indicar esse medicamento e que requer que sejam realizados mais estudos, inclusive uma avaliação pós-mercado para se entender o real impacto desse evento adverso.

No estudo SOTI⁶⁹ a diarreia foi o evento adverso gastrointestinal mais frequente (6,1% no grupo do ranelato, e 3,6% no grupo placebo, $P = 0,02$), contudo, este efeito desapareceu após os primeiros três meses. As taxas de eventos adversos e de abandono do estudo devido aos eventos adversos foram similares nos dois grupos.

Em relação à medida de DMO por meio da DXA, há vários pontos em discussão, o primeiro deles que foi levantado por Krauss³¹ se refere à acurácia prognóstica do método, ou seja aquela que mede a capacidade de prognosticar (sensibilidade, especificidade, e valores preditivos), a partir da densidade óssea, num momento determinado, se uma mulher terá ou não fraturas osteoporóticas no futuro. A medida de DMO por DXA pode detectar mulheres com baixa DMO, o que prever o risco de ocorrência de fratura (acurácia diagnóstica), uma vez que a DMO é um fator de risco para fratura, no entanto não pode prever quem terá a fratura, ou seja, possui baixa acurácia prognóstica⁵³. Krauss³¹ ressalta que uma limitada acurácia prognóstica em um programa de rastreamento pode significar uma menor efetividade dos medicamentos antiosteoporóticos, na medida em que não se consegue selecionar a população realmente exposta a um maior risco. Apesar de alguns estudos apontarem a não indicação de um programa de screening para a identificação de indivíduos com baixa DMO e prevenção da fratura osteoporótica^{25,53}, o mesmo tem sido vastamente utilizado como prevenção

secundária da fratura de fêmur osteoporótica. De acordo com Maclean et al.⁷⁵, apesar da baixa acurácia prognóstica da medida de DMO, quando seu uso é restrito para aqueles indivíduos com fatores de risco conhecidos para baixa DMO e fratura, seu valor prognóstico aumenta.

Outro ponto que deve ser observado é que, apesar de ainda não haver evidências que expliquem esse fenômeno, há uma proporção de mulheres sem antecedentes de medidas de baixa DMO que sofrem fraturas¹¹⁶. No estudo de Wainwright, et al¹¹⁶, 49% das fraturas de fêmur ocorreram em mulheres com T-scores > -2,5 e em 28% de mulheres com um T-score > -2,0.

Além do problema da acurácia prognóstica, deve ainda ser considerado que a prevalência de baixa DMO medida pela DXA é dependente do tipo de *software* utilizado. Os programas dos densitômetros geralmente são derivados de populações caucasianas jovens, com isso, se utilizado em populações com características genéticas distintas, a validade diagnóstica fica comprometida e portanto, esse fato deve ser considerado quando da avaliação dos resultados da medida de DMO por DXA na população brasileira. Além disso, deve ser considerado que o valor preditivo positivo do teste é influenciado pela prevalência, e que os estudos sobre esse tema são conduzidos em países desenvolvidos que possuem, provavelmente, uma prevalência de osteoporose bem superior a da população brasileira.

Diante do explicitado, percebe-se que é fundamental uma análise mais crítica e detalhada da efetividade, para a população brasileira, das tecnologias utilizadas em um programa de rastreamento para condição de saúde em questão.

9.2 – Segundo Recorte

De acordo com os dados do SIH/SUS apresentados observa-se uma prevalência de internação bem mais acentuada na população de mulheres em relação à população masculina, o que é confirmado por estudos nacionais e internacionais sobre o tema. Outro dado apresentado pelo SIH/SUS, e que também é compatível com os resultados de muitos estudos, é referente à frequência dos tipos de fratura. Observou-se uma frequência maior de fraturas de colo de fêmur, seguido de fraturas transtrocantericas e, por fim, com um número bem mais reduzido de fraturas subtrocantéricas.

Algumas informações referentes às mulheres fraturadas obtidas do banco de dados do SUS e do INTO foram bastante semelhantes. A maior frequência de internação, tanto no SUS quanto no INTO, ocorreu na faixa etária de 76-85 anos, o que também é compatível com outros estudos nacionais e internacionais. Ramalho et al.¹⁷

obtiveram média de 78,5 anos. Vidán et al¹¹⁸ em um ensaio clínico randomizado obtiveram uma média de idade de 81,1 anos em uma população fraturada com idade mínima de 65 anos. Em relação à idade, no INTO a média foi de 80,5 anos e a mediana de 82 anos, já no SUS a média foi de 80,6 anos e a mediana de 81 anos.

Já em relação a outras informações observou-se diferenças bastante discrepantes entre o INTO e o SUS. A primeira delas é em relação ao tempo de permanência hospitalar, que foi 8,73 dias no SUS (mediana de 6 dias) e de 24 dias no INTO (mediana de 8 dias). Portanto as mulheres internadas no INTO tiveram uma média de 15 dias de permanência hospitalar a mais do que as internadas no SUS.

Verificou-se uma mortalidade intra-hospitalar de 4,2% no SUS para os três tipos de fraturas. Quando se calcula a mortalidade apenas para fraturas de colo de fêmur e transtrocantéricas obtém 4,3%. A taxa de óbito durante a internação no INTO foi de 8,7%. Valor bem superior ao óbito do SUS. Já a taxa de óbito de até três meses pós-fratura no INTO foi de 22,8 %.

Os dados do INTO, em relação à mortalidade, se mostraram menos favoráveis que o SUS, apesar desse serviço ser considerado de excelência, destacando-se em relação ao tratamento, pelo fato de oferecer serviços de reabilitação, que impacta na recuperação do paciente. Considerando a possibilidade de diferenças entre a população atendida no SUS em geral e no INTO, haveria a necessidade de se realizar um ajuste de risco, porém devida às limitações de tempo e metodológicas desse trabalho, esse ajuste não foi possível. Registre-se, portanto, que a necessidade de ajuste de risco é reconhecida para que os resultados desse trabalho permitam uma comparação mais adequada.

Tanto no SUS quanto no INTO, a maior taxa de mortalidade foi entre as mulheres com idade acima de 85 anos. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 4,2% no SUS e 8,7 no INTO. Já a taxa de mortalidade em até três meses pós-fratura foi de 22,8% no INTO. Não foi possível saber a taxa real do SUS, sendo que, para os cálculos da árvore de decisão, a mesma foi estimada. Sandison et al.³⁴ observaram que até 20% dos idosos que sofreram fraturas de fêmur morrem em 6 meses. Já para Mosekilde et. al.³⁰ aproximadamente 13% dos pacientes que sofreram fratura de fêmur morrem no primeiro ano após a fratura, o que representa uma mortalidade duas vezes maior comparada à dos pacientes com mesma idade, sem fratura de fêmur. Pinheiro et al¹²³ encontraram em 1995 uma taxa de mortalidade de 21,5% de pacientes atendidos no SUS no período de um ano após a fratura proximal de fêmur. Uma revisão conduzida por Sakaki et al.³⁶ apresenta taxas de mortalidade para diferentes intervalos de tempo

após a fratura proximal de fêmur de: 5,5% para a mortalidade intra-hospitalar; 4,7% em até 30 dias após a fratura; 11,9% em três meses; 19,2% em um ano e 24,9% em dois anos. Souza et al¹²⁴ encontrou uma taxa de mortalidade em 90 dias após a fratura proximal de fêmur de 7,4%, em pacientes atendidos nos hospitais do SUS do Rio de Janeiro.

Verificou-se uma taxa de mortalidade no INTO em até 3 meses bem superior à taxa de mortalidade intra-hospitalar. O que também foi encontrado em um estudo conduzido Pinheiro et al¹²³, que verificou um aumento na mortalidade após tratamento da fratura proximal de fêmur nos primeiros 30 dias após a admissão hospitalar, estendendo-se até os 90 dias. Diferentemente no estudo de Sakaki et al.³⁶ houve uma diminuição da taxa de mortalidade em até 30 dias em relação à intra-hospitalar.

Em relação número de dias entre a fratura e a internação, verificou-se no INTO uma média de 19 dias, que variou de 0 dias a 123 dias. Já em relação ao delta tempo entre fratura e cirurgia, verificou-se uma média de 22,62 dias, variando de 5 dias a 129 dias. Não foi possível calcular o delta tempo do SUS em geral. De acordo com os resultados de estudo conduzido por Souza et al¹²⁴, um importante fator de predição da mortalidade de pacientes com fratura proximal de fêmur atendidos em hospitais do SUS do Rio de Janeiro foi o tempo de espera para a cirurgia e que o acréscimo de um dia no tempo de espera para a realização da cirurgia aumentou a chance óbito em cerca de 4%.

Em relação ao tipo de tratamento, é consenso que para a maioria das FFOs o tratamento é cirúrgico, com exceção de casos onde o paciente apresenta co-morbidades que contra indiquem a cirurgia, tornando-se necessário o tratamento conservador. Observou-se que 94% das pacientes atendidas no INTO foram submetidas ao tratamento cirúrgico, já no SUS esse percentual cai para 86,9%. Para Jain et al⁸⁵ nas condições atuais do tratamento cirúrgico a abordagem conservadora com repouso no leito associado à mobilização precoce, deve ser exclusivamente empregada diante da impossibilidade total de cirurgia, pois as taxas de mortalidade nos primeiros 30 dias podem ser 2,5 vezes maiores.

Em relação ao óbito intra-hospitalar por tipo de procedimento observou-se que a taxa de óbito dos pacientes que se submeteram ao tratamento cirúrgico foi de 4,0% no SUS e 8,0% no INTO. Já para o tratamento conservador a taxa de mortalidade foi de 6,1% no SUS e 25,0% no INTO. Observa-se que essa elevada taxa de mortalidade do tratamento conservador no INTO deve ser avaliada com cuidado, uma vez que a mesma é resultado de uma pequena amostra de pacientes submetidos ao tratamento conservador nesse serviço.

Vários estudos apontam para uma associação entre a mortalidade e o número de comorbidades pré-fratura. No entanto, não foi possível fazer uma comparação entre a taxa de mortalidade e as possíveis comorbidades, uma vez que tanto o banco do SUS quanto o do INTO, não apresentaram informações sobre essa variável. De acordo com Cooper et al.³⁷ uma excessiva mortalidade pode não ser diretamente atribuída à fratura de fêmur, mas a comorbidades associadas. De acordo com Martins et al.¹²⁰ a intensidade (número e gravidade) das doenças coexistentes constitui importante preditor de complicações e de resultados desfavoráveis. Rocha et al.¹¹¹ observaram que a presença de comorbidades foi um fator importante na conduta terapêutica, no tempo de permanência hospitalar, no prognóstico e na mudança na qualidade de vida.

Estima-se que 70 a 90% dos pacientes que sofreram FFO sobrevivem pelo menos um ano, porém, grande parte não recupera sua capacidade funcional após o tratamento da fratura, causando impacto social e econômico³⁵. Rocha et al.¹¹¹ em um estudo prospectivo realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, com admissão de pacientes portadores de fratura da extremidade proximal do fêmur, no período de dezembro de 2005 a maio de 2006, observaram que o grupo de paciente sem comorbidades tiveram um prognóstico melhor do que aqueles com uma ou mais doenças associadas, e que todos recuperaram a capacidade de deambulação sem auxílio e a independência domiciliar.

Fortes et al.¹⁰⁹ avaliaram prospectivamente a mortalidade e a incapacidade nos primeiros seis meses pós fratura de quadril em cinquenta e seis idosos (80% mulheres), com média de idade de 80 anos, provenientes de dois hospitais de referência da região metropolitana de São Paulo. Como resultado, verificaram que apenas cerca de 30% dos pacientes retornaram às suas atividades e 11,6% tornaram-se completamente dependentes.

Poucos estudos têm avaliado o impacto de um programa de reabilitação de pacientes pós-fratura de fêmur. Pereira¹²¹ no estudo intitulado 'Repercussões sócio-sanitárias da "epidemia" das fraturas do fêmur sobre a sobrevivência e a capacidade funcional do idoso' observou que a realização de fisioterapia foi um fator que influenciou favoravelmente na sobrevivência, com hazard de morte 70% menor do que naqueles que não se submeteram à reabilitação. Ainda cita o estudo de Imura et al.¹²² que acompanharam 301 idosos japoneses por 62 meses e concluíram que o tratamento fisioterápico favoreceu a recuperação funcional, refletindo-se em uma melhor taxa de sobrevivência.

Para a árvore de decisão foi considerado que o SUS em geral não oferece

programa de reabilitação pós-fratura, isso por que não há um programa dentro do SUS de incentivo à assistência fisioterápica, apesar desse tipo de assistência ocorrer em alguns serviços de forma isolada.

Apesar de ter sido considerado na árvore de decisão que 100% dos pacientes do INTO são submetidos à assistência fisioterápica, a fim de facilitar a sua análise, sabe-se que apesar do INTO oferecer esse tipo de assistência, não há uma adesão de 100% dos pacientes.

Os dados do INTO foram obtidos de um estudo com a amostra de todos os pacientes internados para tratamento de fratura de colo de fêmur e transtrocanterica entre junho de 2007 e junho de 2008. No entanto houve problemas no decorrer do estudo que inviabilizaram a sua continuidade e por isso não foi possível realizar a aplicação das escalas de avaliação funcional e de qualidade de vida, proposta no protocolo do estudo, para serem aplicadas novamente após três meses da ocorrência da fratura. Por esse motivo não foi possível avaliar os resultados do segundo recorte em termos de QALY que foram propostos na metodologia deste estudo. O objetivo dessa avaliação seria verificar, em termos de mobilidade e qualidade de vida, e conseqüentemente, de anos de vida ganhos com qualidade, o impacto da assistência fisioterápica pós-fratura, presente de forma acentuada no INTO e quase inexistente no SUS.

Os dados do SIH/SUS provavelmente não refletem o universo de todos os pacientes fraturados usuários do SUS, uma vez que, por questões referentes ao acesso, e que não cabe discutir neste momento, há pacientes que não conseguiram acesso ao serviço de saúde, permanecendo fraturados e sem tratamento ou mesmo indo a óbito antes de conseguir uma vaga na assistência médica.

É importante citar as limitações e vantagens dos bancos de dados utilizados neste estudo. De acordo com Pinheiro³³, o uso de grandes bases de dados nacionais possibilita apontar direções e respostas úteis ao planejamento do setor saúde. No entanto, observa-se que, entre as principais limitações do SIH/SUS, estão as escassas informações referentes aos dados clínicos dos pacientes, às comorbidades, às complicações e ao motivo do óbito, o que prejudica a análise dos dados para um direcionamento de planejamento. De acordo com Martins et al¹²⁰, os bancos de dados administrativos, como no caso do SIH/SUS, possuem vantagens e desvantagens, sendo a reduzida disponibilidade de dados clínicos dos pacientes uma das importantes desvantagens, uma vez que isso reduz o número de variáveis de risco a serem computadas para o ajuste de medidas de desempenho.

Entre as limitações do banco de dados do INTO destaca-se a existência de dados incompletos, devido a não continuidade do estudo, conforme já explicitado.

10 – CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo sugerem que as medidas de prevenção secundária, antiosteoporóticas, são efetivas em termos de vidas salvas; no entanto, não é possível afirmar que esta conduta deve ser indicada para implementação e difusão no sistema de saúde público brasileiro. Para isso, é fundamental uma melhor avaliação da magnitude desse diferencial de efetividade em termos de anos de vida ganhos e, sobretudo, a realização de uma análise de custo-efetividade e de custo-utilidade, levando em conta a alternativas comparadas até a fase terapêutica e reabilitadora.

Não há diferença na efetividade dos antiosteoporóticos avaliados em termos de fraturas evitadas.

Também, conclui-se que é fundamental que os gestores e profissionais de saúde tenham uma visão crítica quanto à incorporação e prescrição de medicamentos antiosteoporóticos para a prevenção da fratura osteoporótica, uma vez que, a maioria dos poucos estudos existentes possuem limitações metodológicas e que ainda há a necessidade de maior avaliação desses medicamentos para se conhecer o real benefício do uso do mesmo, principalmente a longo prazo.

Em termos de vidas salvas e anos de vida ganhos, o SUS mostrou um melhor resultado em relação ao INTO em todas as situações. No entanto, esses resultados provavelmente não refletem a realidade de efetividade técnica, considerando que o INTO é um centro de excelência do SUS e referência para tratamento de problemas ortopédicos, além de oferecer um suporte de reabilitação muito mais estruturado que o SUS em geral. Para melhor comparar a efetividade técnica, é imprescindível uma análise de risco, considerando que pode haver diferenças entre a população atendida pelo SUS em geral e a atendida pelo INTO. Também, para melhor comparar as alternativas de prevenção secundária e expectante, é necessária a condução de uma análise de custo-efetividade e uma de custo-utilidade, considerando a avaliação da efetividade com o ajuste de risco, para melhor avaliação dos resultados, de forma a subsidiar o gestor do SUS, quanto à melhor alternativa do ponto de vista da sociedade na tomada de decisão e da oportunidade de uso de recursos escassos na melhoria da efetividade técnica do SUS em relação ao tratamento e reabilitação da FFO.

Diante da variedade de aspectos que circundam a problemática da osteoporose e fratura de fêmur, algumas sugestões podem ser feitas, algumas passíveis de serem aplicadas:

– necessidade de estudos de melhor qualidade metodológica para a estimativa da eficácia dos medicamentos antisteoporóticos tanto na fase pré-comercialização quanto na fase pós-comercialização, especialmente quanto à adesão e aderência e efeitos no longo prazo e após abandono/fim da terapia.

– reforço de medidas de prevenção primária, que devem ser pensadas desde a infância até à 3ª idade, visando a melhora da qualidade óssea e conseqüentemente resultados positivos a longo prazo, uma vez que é fato que a população brasileira está envelhecendo.

– inclusão de campos de dados do SIH/SUS para informações referentes a comorbidades, data da ocorrência da fratura, tipo de atendimento (primeiro ou retorno) dos pacientes atendidos com fraturas, de forma a melhor avaliar o perfil dessa população.

– Incentivo: a estudos epidemiológicos para a para a estimativa da prevalência da osteoporose e da FFO na população brasileira, de maneira a subsidiar, de forma mais embasada, a adoção de medidas para essa população; a estudos nacionais que avaliem o impacto das medidas de prevenção primária da osteoporose e FFO; a estudos que avaliem o verdadeiro capacidade preditiva diagnóstica da DXA para a população brasileira; estudos nacionais que avaliem os fatores preditivos de recuperação da capacidade funcional após fratura de fêmur; estudos sobre interferência da reabilitação no impacto recuperação da capacidade funcional, mortalidade e outros aspectos relacionados à fratura de fêmur.

10 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krauss Silva, L. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2003; 8 (2):501-20
2. Banta HD, & Luce BR. *Health Care Technology and its Assessment: An International Perspective*. New York: Oxford University Press; 1993; 352 p.
3. Marques Neto JF, Lederman R. *Osteoporose Brasil 2000*. São Paulo: Limay, 1995;137p. IN: Lanzillotti HS Lanzillotti RS, Trotte APR., Dias AS, Bornand B, Costa EAMM. Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa: Cálculo Dietético e Outros Fatores de Risco. *Revista de Nutrição*. 2003;16(2):181-93.
4. Brasil. Portaria GM/MS nº 3213 de 20 de dezembro de 2007. Institui um comitê para assessorar políticas de prevenção e promoção dos cuidados da osteoporose e de quedas na população idosa. *Diário Oficial da União* 2007; 21 dez
5. United Nations. Population Division, *World Population Propects: The 2004 Revision Population Database* In IBGE. Síntese dos indicadores sociais [internet]. 2005; 17. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=580&id_pagina=1.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. *Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica*, número 9: Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil 2000. Rio de Janeiro.2002 .
7. Albuquerque SMRL. *Envelhecimento ativo: desafio dos serviços de saúde para a melhoria da qualidade de vida dos idosos*. [tese de doutorado]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2005; 210 p.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Aumento da escolaridade feminina reduz fecundidade e mortalidade infantil. Síntese dos indicadores sociais 2005 [internet]. 2005;17. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=580&id_pagina=1
9. Veras RP. *País jovem com cabelos brancos: a saúde do idoso no Brasil*. Rio de

- Janeiro: Relume Dumará; 1994; In: Albuquerque SMRL. Envelhecimento ativo: desafio dos serviços de saúde para a melhoria da qualidade de vida dos idosos. [tese de doutorado]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2005; 210 p.
10. Oliveira PP, Klumb EM, Marinheiro LPF. Prevalência do risco para fraturas estimado pela ultra-sonometria óssea de calcâneo em uma população de mulheres brasileiras na pós-menopausa. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007; 23 (2): 381-90.
 11. Humes HD. DuPont HL. Gardner LB. Griffin, J. W. et al. (editors). *Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th Edition*. editora: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 3254p.
 12. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2000; 21: 115-37.
 13. Jeckel-Neto EA, Cruz. M (orgs). *Aspectos Biológicos e Geriátricos do envelhecimento*. Edipucrs; 2000; 210p.
 14. Rosen CJ (editor). *Osteoporosis: diagnostic and therapeutic principles*. USA: Human Press; 1996; 312p
 15. Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006; 1264p.
 16. Grey A, Mitnick MA, Masiukiewicz U, Sun BH, et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology*. 1999; 140: 4683– 90; In Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2000; 21:115-37.
 17. Roodman GD. *Advances in Bone Biology: The Osteoclast*. *Endocrine Reviews* 1996 Aug; 17 (4): 308–32.
 18. Frazão P. Naveira M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2006 Jun; 9 (2):209-14.
 19. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994; 55: 273–86
 20. Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, et al. Interleukin (IL)-6 induction of

- osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors. *J Exp Med* 1995; 182:1461–68.
21. Grzesik WJ, Gehron RP. Bone matrix RGD glycoproteins: immunolocalization and interaction with human primary osteoblastic bone cells in vitro. *J Bone Miner Res.*1994; 9:487–96 In Manolagas, S.C.. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews.*2000; 21:115-37.
 22. Rodan GA. Osteopontin overview. *Ann NY Acad Sci* 760:1–5 In Manolagas, S.C.. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000;21:115-37
 23. Bracco OL, Kayath MJ, Vieira JGH. Hormônio da paratireóide (1-34) no tratamento da osteoporse. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47 (3): 285-91
 24. Åkesson, K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Bulletin of the World Health Organization.* 2003; 81(9): 657-64.
 25. World Health Organization. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series nº. 843. Washington DC. 1994;129 p.
 26. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989–95.
 27. 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; 13:763-73; In Riggs BL, The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *The Journal of Clinical Investigation.* 2000 Nov; 106 (10): 1203-4.
 28. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *The Journal of Clinical Investigation.* 2000 Nov; 106 (10): 1203-4.
 29. Riggs BL, Melton LJ, 1986 In Costa-Paiva L, Horowitz AP, Santos AO, Fonseca-Carvasan GA, Pinto-Neto AA. Prevalência de osteoporse em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos.

- Rev Bras Ginecol Obstet. 2003; 25:507-12.
30. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62(3):265-81.
 31. Krauss Silva L. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cadernos de Saúde Pública*.2003; 19(4):987-1003.
 32. Bandeira F, Carvalho EF. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. *Revista Brasileira de Epidemiologia*.2007;10(1): 86-98.
 33. Pinheiro R.S. Estudos sobre variações no uso de serviços de saúde: abordagens metodológicas e a utilização de grandes bases de dados nacionais. [Tese de Doutorado]. [Rio de Janeiro(RJ)]: Fundação Oswaldo Cruz;1999:192.
 34. Sandison R, Gray M, Reid DM. Lifestyle factors for promoting bone health in older women. *J Adv Nurs*. 2004; 45:603-10.
 35. Koval JK, Skovron ML, Aharonoff GB, Zuckerman JD., Predictors of Functional Recovery After Hip Fracture in the Elderly. *Clinical Orthopaedics and Related Research*.1998; 348: 22-8; In Pinheiro R.S. Estudos sobre variações no uso de serviços de saúde: abordagens metodológicas e a utilização de grandes bases de dados nacionais. [Tese de Doutorado]. [Rio de Janeiro(RJ)]: Fundação Oswaldo Cruz;1999:192.
 36. Sakaki MH, Oliveira AR, Coelho FF, Leme LEG, Suzuki I, Marco MA. Estudo da mortalidade na fratura do fêmur proximal em idosos. *Acta ortop. bras*. 2004 Out/Dez;12(4):242-9
 37. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J. Epidemiol* 1993; 137: 1001-5.
 38. Cummings SR, Nevitt MC, Browner W, et. al. Risk factors for hip fracture in white women: The Study of Osteoporotic Fractures. *N Engl J Med* 1995;332:767-73
 39. Brown JP, Josse RG. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*, 2002; 167(10 suppl):S 1-34.

40. Thompson D, Ensrud K, Musliner T, Black DM. Prevalent vertebral fracture predicts clinical fracture in post menopausal women. The Fracture Intervention Trial (FIT), 1998; 23: S151; In Bandeira F, Carvalho EF. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. Rev. bras. Epidemiol.2007;10(1):86-98.
41. Fierens J, Bross PLO. Quality of life after hip fracture surgery in the elderly. Acta Chir Belg. 2006;106: 393-6
42. Melton LF III, Eddy DM, Johnston CC Jr. Screening for osteoporosis. Ann Intern Med 1990; 112:516-28.
43. Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. BMJ 1991; 303:453-9
44. Grisso JA, Delsey JL, Strom BL, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. N Engl J Med 1991;324:1326-31 In Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ; 1996;312:1254-9.
45. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D. INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research. 1996. Disponível em: <http://www.inahta.org/Publications/Joint-Synthesis/2313/>
46. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. Applied Radiation Isotopes. 1999;50:215-36; In Krauss L. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. Cadernos de Saúde Pública. 2003; 19(4):987-1003.
47. Lacativa PGS, Farias MLS. Avaliação da osteoporose no consultório. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006 Ago; 50 (4):674-84
48. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art. Journal of Bone and Mineral Research. 1996; 11:707-30 In: Krauss L.. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. Cadernos de Saúde Pública. 2003 19(4):987-1003.

49. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137:529-41.
50. Faulkner K G, von Stetten E, Miller P.. Discordance in patient classification using T- scores. *Journal of Clinical Densitometry.* 1999; 2:343-50 In Krauss L. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cadernos de Saúde Pública.* 2003; 19(4):987-1003.
51. The International Society For Clinical Densitometry. Official Positions. [internet]. 2007. Disponível em <http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD2007OfficialPositions-Combined-AdultandPediatric.pdf>
52. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Epidemiology series. Lancet.* 2002; 359: 881–84.
53. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.
54. Lewiecki EM, Miller PD, Leib ES, Bilezikian JP. Response to "The perspective of the international osteoporosis foundation on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry," by John A. Kanis et al. *J Clin Densitom* 2005;8(2):143-4; In Lacativa PGS, Farias MLS. Avaliação da osteoporose no consultório. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50 (4): 674-84.
55. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. [internet] 2003. Disponível em <http://www.nof.org/>
56. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Annals of Internal Medicine* [internet]. 2002;137:526-8. Disponível em: http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/osteoporosis/20060504_1
57. Lewiecki EBM, Watts N, Michael RM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*2004;89(8) 3651-5.
58. Costa AF, Picon PD, Amaral KM (editores). Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília, DF: Ministério da Saúde;

- 2002; 515-8.
59. Stacey A, Wainwright LM, Marshall KE, et. al. Hip Fracture Without Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2005; 90(5):2787-93.
 60. Lanzillotti HS, Lanzillotti RS, Trotte APR., et. al. Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa: Cálcio Dietético e Outros Fatores de Risco. *Revista de Nutrição*.2003;16(2): 181-93.
 61. Ramalho, A.C, Lazaretti-Castro M, Hauache O, et. al. Osteoporotic fractures of proximal femur: clinical and epidemiological features in a population of the city of São Paulo. *Revista Paulista de Medicina*. 2001 Mar;119(2):48-53.
 62. Farmer ME, White LR, Brody JA, Baily KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health*, 1984;74:1374-80.
 63. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1761-8
 64. Costa-Paiva L, Horowitz AP, Santos AO, et. al. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25:507-12.
 65. Komatsu RS, Simões MFJ, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidência de fraturas de fêmur proximal em Marília, São Paulo, Brasil, 1994 e 1995. *Rev Brás Reumat* 1999; 39:325-31 In Silveira VAL, Medeiros MMC, Coelho-Filho JM, et. al. Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro *Cad. Saúde Pública*. 2005 jun; 21(3): 907-12.
 66. Rocha FAC, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. *Osteoporos Int* .2003; 14:496-9.
 67. Silveira VAL, Medeiros MMC, Coelho-Filho JM, et. al. Incidência de fratura do quadril em área urbana do nordeste brasileiro *Cad. Saúde Pública*. 2005 jun; 21(3): 907-12.
 68. Riggs BL., Melton III L J. The worldwide problem of osteoporosis: Insight afforded by epidemiology. *Bone*. 1995. 17(Sup):505S-511S In Krauss Silva L. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cadernos de Saúde Pública*.2003; 19(4):987-

- 1003.
69. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et. al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet*. 1996 Jul; 348(9021):145-9.
 70. Faisal-Cury A, Zacchello K P. Osteoporose: prevalência e fatores de risco em mulheres de clínica privada maiores de 49 anos de idade. *Acta ortop. bras.* 2007; 15(3): 146-50
 71. Prevention and Management of Hip Fracture in Older People [internet].2002. Disponível em <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/56/index.html>
 72. Prestwood, K M. Diagnosis and management of osteoporosis in older adults. In: Humes H D et al. *Kelley's Textbook of Internal Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000;(4): 3254p.
 73. Pereira SEM, Mendonça L M C. Osteoporose e Osteomalacia. In: Freitas E V, Py L, Néri AL, Caçado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM (Org). *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p 515-531.
 74. Henderson NK, White CP, Eisman JA. The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27:369-87.
 75. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis *Ann Intern Med*.2008 Feb; 148(3): 197 – 213
 76. Ocarino NM, Serakides R. Efeito da atividade física no osso normal e na prevenção e tratamento da osteoporose. *Rev Bras Med Esporte*. 2003 mai/jun;12(3):164-8
 77. Morais GQ, Burgos MGPA. Impacto dos nutrientes na saúde óssea: novas tendências. *Rev. bras. ortop.* 2007 jul; 42 (7):189-194.
 78. Woolf AD, Åkesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ*. 2003 jul; (327):89-95.
 79. Emkey RD, Ettinger M. Improving Compliance and Persistence with Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *The American Journal of Medicine*. 2006; 119 (4A): 18S-24S.
 80. Feskanich D, Willet W, Golditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in post menopausal women. *JAMA*. 2002 nov; 288(18): 2300-

- 06.
81. Lipsitz LA. Clinical Physiology of Aging. In: Humes HD, et al. Kelley's Textbook of Internal Medicine. Lippincott Williams & Wilkins.2000; (4). 3254p
82. Dawson- Hughes B. Introduction. The American Journal of Medicine. 2006; 119 (4A): 1S-2S
83. Badamgarav E, Fitzpatrick LA. A new look at osteoporosis outcomes: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence. Mayo Clin Proc [internet] 2006 Aug; 81(8):1009-12. Disponível em <http://www.mayoclinicproceedings.com/content/81/8/1009.full.pdf+html>
84. Cramer JA, Silverman S. Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis: finding the root of the problem. Am J Med. 2006 Apr;119(4 Suppl 1):S12-7
85. Jain R, Basinski A, Kreder HJ. Nonoperative treatment of hip fractures. Int Orthop 2003;27:11-7 In Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia Colégio Brasileiro de Radiologia. Fratura do Colo Femoral no Idoso: Osteossíntese e Artroplastia. Projeto Diretrizes. 2007; 11p.
86. Schwartzmann CR, Boschin LC, Moschen GM, Gonçalves RZ, Ramos ASN, et. al.. Classificação das fraturas trocântéricas: avaliação da reprodutibilidade da classificação AO. Rev. Bras. Ortop. 2006 jul; 41(7): 264-7.
87. Beaupre LA, Jones CA, Saunders LD, et al. Best Practices for Elderly Hip Fracture Patients. A Systematic Overview of the Evidence. J Gen Intern Med. 2005 Nov; 20(11): 1019–25.
88. Orosz GM, Magaziner J, Hannan EL, et al. Association of timing of surgery for hip fracture and patient outcomes. JAMA 2004; 291:1738-43.
89. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia Colégio Brasileiro de Radiologia. Fratura do Colo Femoral no Idoso: Osteossíntese e Artroplastia. Projeto Diretrizes. 2007;11p.
90. Cunha PTS, Artifon AN, Lima DP, et al. Fratura de quadril em idosos: tempo de abordagem cirúrgica e sua associação quanto a delirium e infecção. Acta ortop. bras. 2008; 16(3) 173-6.
91. Stenvall M, Olofsson B, Lundström M., et al. A multidisciplinary, multifactorial intervention program reduces postoperative falls and injuries after femoral neck

- fracture. *Osteoporos Int* 2007;18:167-75 In Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia Colégio Brasileiro de Radiologia. Fratura do Colo Femoral no Idoso: Osteossíntese e Artroplastia. Projeto Diretrizes. 2007; 11p.
92. Petitti *DB*. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis: Method for quantitative synthesis in medicine. 2^a ed. New York: Oxford University Press; 2000.p. 1-12
 93. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. CID 10.2003;1 (10).
 94. 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.
 95. Relatório de pesquisa (Krauss, 2000).
 96. 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: 468– 74.
 97. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (flex), a randomized trial. *Journal of American Medical Association*. 2006; 296(24): 2927-38.
 98. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Fracture intervention trial research group. randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996; 348:1535-41.
 99. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA*. 1998 Dec; 280: 2077–82
 100. Wells G, Granney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 jan; (1).
 101. Mcclung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1; 344(5): 333-40.
 102. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium Ranelate

- Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 2816-22.
103. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term Strontium Ranelate treatment on the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Osteoporosis: results of a five-year, randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatism.* 2008 June. 58(6):1687-95.
 104. Dennis M, Black DM, Delmas PD, Eastell R. et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
 105. Jackson RD, La Croix AZ., Gass M. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2007;Feb 21; 354(7): 669 -83.
 106. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance With Osteoporosis Medications. *Arch Intern Med.* 2005 Nov;165: 2414–9.
 107. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporosis Int.* 2001 dec; 12(12): 1042-9
 108. Brazier JE, Green C, Kanis JA. A Sistematic Review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporosis Int.* 2002; 13:768-76.
 109. Fortes EM, Raffaelli MP, Bracco OL, et al. Elevada morbimortalidade e reduzida taxa de diagnóstico de osteoporose em idosos com fratura de fêmur proximal na cidade de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab,* 2008 out; 52 (7): 1006-14
 110. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a UK national questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316:736–41
IN Brazier JE, Green C, Kanis JA. A Sistematic Review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporosis Int.* 2002; 13:768-76.
 111. Rocha MA, Azer HW, Nascimento, VG. Evolução funcional nas fraturas da extremidade proximal do fêmur. *Acta ortop. bras.* 2009; 17(1):17-21.
 112. Garcia R, Leme MD, Garcez-Leme LE. Evolution of brazilian elderly

- with hip fracture secondary to a fall. *Clinics*.2006; 61(6):539-44.
113. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua Completa de Mortalidade [internet]. 2007. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2003/ambossexos.pdf>
 114. Kertes J, Dushenat M, Vesterman JL, et al. Factors Contributing to Compliance with Osteoporosis Medication. *IMAJ* 2008;10:207–13.
 115. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004; 350:459–68 .
 116. Wainwright SS, Marshall LM, Ensrud KE, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2787–93.
 117. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to World Health Organization criteria for osteoporosis and osteopenia. *Bone*. 2000; 27: 585-90.
 118. Vidán M, Serra JA, Moreno C, et al. Efficacy of a Comprehensive Geriatric Intervention in Older Patients Hospitalized for Hip Fracture: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005 Sep;53(9) 1476-82.
 119. Christensen PM, Brixen K, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Cost-Effectiveness of Alendronate in the Prevention of Osteoporotic Fractures in Danish Women. *Basic Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2005; 96:387–96.
 120. Martins M, Travassos C, Noronha JC. Sistema de Informações Hospitalares como ajuste de risco em índices de desempenho. *Rev Saúde Pública*. 2001;35(2):185-92.
 121. Pereira SRM. Repercussões sócio-sanitárias da “epidemia” das fraturas do fêmur sobre a sobrevivência e a capacidade funcional do idoso. [Tese de doutorado]. [Rio de Janeiro]: Fundação Oswaldo Cruz. 2003; 119p
 122. Imura K; Ishii Y; Yagisawa K, Matsueda M. Postoperative ambulatory level after hip fracture in the elderly predicts survival rate. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2000. 120:369-71 In Pereira SRM. Repercussões sócio-sanitárias da “epidemia” das fraturas do fêmur sobre a

sobrevivência e a capacidade funcional do idoso. [Tese de doutorado]. [Rio de Janeiro]: Fundação Oswaldo Cruz. 2003; 119p

123. Pinheiro RS, Coeli, CM, Vidal EIO, Camargo Jr KR. Mortalidade após fratura proximal de fêmur. *Cadernos Saúde Coletiva*, 2006; 14 (2): 327 – 36.
124. Souza RC, Pinheiro RS, Coeli CM, Camargo Jr KR, Torres TG. Aplicação de medidas de ajuste de risco para a mortalidade após fratura proximal de fêmur. *Rev. Saúde Pública* 2007;41(4): 625-31

13 - ANEXOS

Anexo A

Estratégia de busca de revisão sistemática, metanálise e ensaios clínicos randomizados de estudos que avaliem a eficácia dos anti-osteoporóticos indicados para a prevenção de fratura de fêmur.

- **O objetivo** dessa busca é selecionar estudos que avaliem a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados para prevenção de fratura de fêmur osteoporótica em mulheres na pós-menopausa com baixa DMO.
- **Bases de dados:** MEDLINE/PUBMED E EMBASE e busca em lista de referências bibliográficas. Limites de língua: inglês, espanhol e português.
- **Desfechos de interesse:** buscar estudos cujo desfecho primário ou secundário seja fratura de fêmur osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa, eventos adversos dos medicamentos, adesão e aderência os medicamentos. Serão aceitos estudos que comparado o medicamento a ser avaliado com placebo ou com outro medicamento antiosteoporótico.
- **Outros desfechos de interesse:** eventos adversos associados com a intervenção e adesão e aderência.
- **Período de busca:** buscar estudos publicados a partir de janeiro de 2001 até novembro de 2008.
- **Palavra chaves:** osteoporosis, osteoporosis, postmenopausal, osteoporoses, osteoporo*, fracture, hip fracture, hip fractures, femoral fractures, Boné. Os nomes dos medicamentos: ibandronic acid, ibandronate, risendronate, alendronate, strontium ranelate, protelos, tibolone, calcium, calcium carbonate, vitamin D, cholecalciferol, colecalciferol.
- O refinamento da seleção será realizado da seguinte maneira: leitura do título de todos os estudos identificados – seleção daqueles relevantes – leitura dos resumos dos artigos selecionados – seleção dos relevantes - leitura do artigo para seleção final daqueles que serão analisados mais detalhadamente.
- **Critérios de inclusão dos estudos:** Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados, Revisão Sistemática com ou sem metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados, cujos desfechos de interesse sejam aqueles relacionados acima.
- **Critérios de exclusão dos estudos:** estudos com população masculina, estudos que não possuam pelo menos a fratura de fêmur como desfecho, estudos não randomizados.
- **Avaliação da qualidade dos estudos** – A qualidade dos estudos será avaliada de acordo com critérios descritos nos protocolos de avaliação dos estudos apresentados abaixo.

Anexo B

Protocolo para análise de revisões sistemáticas e metanálise sobre os antiosteoporóticos indicados para a prevenção de fratura de fêmur

Objetivo: avaliar a eficácia de antiosteoporóticos, listados no protocolo análise de decisão preliminar, na prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa. Serão analisados os seguintes aspectos de cada revisão sistemática e metanálise:

- **Objetivo do estudo:** o estudo deve avaliar a eficácia de anti-osteoporóticos na prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa. Verificar se há descrição clara dos objetivos do estudo.
- **Anti-osteoporóticos avaliados:** descreve claramente quais serão os medicamentos avaliados na análise de decisão/metanálise
- **Desfechos de interesse:** verificar os desfechos de interesse – primeiramente fratura de fêmur osteoporótica (principal desfecho de interesse), e complementarmente adesão, aderência e eventos adversos.
- **Protocolo da revisão/metanálise:** verificar se foi referido sobre a realização do protocolo do estudo
- **Estratégia de busca:** avaliar se a estratégia de busca (palavras chaves, intervalo de tempo, tipos de bases de dados, limites, entre outros) utilizada no estudo é sensível o suficiente para selecionar todos os ensaios clínicos relevantes (literatura cinza, relatórios, revisão manual em listas de referência, contato com fabricantes, etc), considerando as intervenções, os fatores prognósticos, a população-alvo e os desfechos de interesse. Verificar se apresenta um sumário (fluxograma) dos estudos encontrados na busca bibliográfica, até a definição daqueles selecionados ou excluídos.
- **Crítérios para inclusão dos estudos:** verificar se há descrição clara dos critérios adotados para os estudos na revisão sistemática - Verificar se os estudos incluídos eram todos ensaios clínicos randomizados e controlados. Avaliar os possíveis vieses relacionados aos critérios de inclusão. Verificar se foram incluídos todos os ensaios clínicos relevantes. Verificar se houve restrição em relação ao tamanho da amostra
- **Crítérios para exclusão dos estudos:** verificar se há descrição clara dos critérios adotados para excluir os estudos da revisão sistemática. Avaliar os possíveis vieses relacionados aos critérios de exclusão. Verificar se não foi excluído algum ensaio clínico relevante.
- **Extração dos dados dos ensaios clínicos:** verificar se há descrição da forma como se deu a extração dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática (foram usados avaliadores e/ou revisores independentes?).
- **Homogeneidade clínica:** avaliar se existe homogeneidade clínica entre os estudos avaliados (paciente, intervenção e desfecho).
- **Homogeneidade estatística:** no caso das metanálises, avaliar a existência de homogeneidade estatística.
- **Síntese dos dados e Análise estatística:** avaliar se foi utilizado o modelo estatístico mais adequado para sumarizar os estudos. Apresentou tabelas e gráficos relevantes.
- **Avaliação da qualidade e peso dos ensaios clínicos incluídos:** verificar se foram usados critérios pré-definidos para avaliação da qualidade dos estudos

incluídos. Verificar se foram considerados a metodologia (randomização, cegamento, etc), o tamanho e a caracterização da população, os desfechos, os critérios de inclusão e exclusão, o esquema de tratamento, o tempo de acompanhamento, o tipo de análise, resultados, as Perdas do estudo. Verificar se foram utilizadas estratégias para qualificar a força da evidência (ex: de acordo com o tamanho da amostra, a avaliação da qualidade do estudo ou outros).

- **Conclusões da revisão Sistemática:** conclusões em relação à eficácia dos antiosteoporóticos avaliados, bem como sobre adesão e aderência ao tratamento, tipos e taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. Comparação da ocorrência dessas variáveis entre estudos
- **Resultado da metanálise:** Efeito sumário sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur, informações adicionais sobre taxas de adesão e aderência ao tratamento, tipos e taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. Verificar se foi realizada análise de algum grupo específico. Verificar se foram realizadas análises variando os estudos.

Anexo C

Protocolo de análise de ensaios clínicos – análise de evidências sobre intervenções terapêuticas para prevenção de fratura de fêmur

Objetivo de analisar os ensaios clínicos – Avaliar o benefício do uso de anti-osteoporóticos na prevenção de fraturas de fêmur em mulheres na pós-menopausa. Para a seleção dos anti-osteoporóticos a serem revisados consideraremos análise de decisão preliminar, sintetizada anteriormente. Considerando que o objetivo dessa grade é analisar a eficácia da prevenção de fratura dos medicamentos discutidos na análise de decisão, serão detalhados os desfechos de ocorrência de fratura osteoporótica de fêmur, não-vertebral (por incluir a fratura de fêmur), informações sobre adesão, aderência e eventos adversos. Outros desfechos que se mostrarem não relevantes não serão detalhados.

1. Objetivo do estudo

2. Metodologia

2.1 Desenho dos estudos

- a. Ensaios Clínicos Randomizados controlados, duplo-cegos.
- b. Método de randomização detalhado.
- c. Descrição do processo de cegamento realizado no estudo.
- d. Local de realização do estudo.
- e. Citado protocolo do estudo
- f. Tempo de seguimento

2.2 Caracterização da população

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

2.3 Desfechos

- l. Desfecho primário: ocorrência de fratura de fêmur osteoporótica.
- m. Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica.
- n. Classificação da fratura de fêmur por meio da CID.
- o. Desfechos secundários: ocorrência de eventos adversos, adesão e aderência ao tratamento.

3. Critérios de inclusão e exclusão

- a. Descrição clara dos critérios de inclusão e exclusão adotados.
- b. 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 anti-osteoporóticos; os sítios de fraturas prévias e presença de comorbidades.

c.

4. Esquema de tratamento

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

5. Tempo de acompanhamento

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

6. Tipo de análise

- a. Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos estudados.
- b. Intervalo de confiança; P valor; testes estatísticos.
- c. Análise estatística por intenção de tratar.
- d. Planejamento de análise de subgrupo.
- e. Estudo com poder de detectar os desfechos esperados

7. Resultados

7.1 Perdas do estudo

- a. Percentual de perdas.
- b. Mecanismos adotados para evitar perdas
- c. Número de participantes acompanhadas até o final do estudo.
- d. Descrição do motivo das perdas.
- e. Pacientes foram excluídos do estudo após a randomização? Por quê?
- f. No caso de óbito, verificar a causa.

7.2 Resultados

- a. Eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur.
- b. Taxas de adesão e aderência ao tratamento observadas.
- c. Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento.
- d. Efeito das co-intervenções no desfecho primário, se for o caso.
- e. 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. Aspectos éticos

- a. Controle externo.
- b. Explicação dos conflitos de interesse.
- c. Explicação das fontes de financiamento.

Anexo D

Resultados das buscas no Medline

Limites: **Humans, Female, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years.**

Estudos publicados a partir de 2001

Data das buscas: novembro de 2009

Alendronato

Search	Most Recent Queries	Results
#26	Select 19 document(s)	19
#23	Search ((#2) AND (#14)) AND (#22)	114
#22	Search (#15) OR (#18)	2778
#18	Search "Alendronate"[Mesh]	1954
#15	Search Alend*	2778
#14	Search (#7) AND (#13)	18553
#13	Search (((#8) OR (#9)) OR (#10)) OR (#11)) OR (#12)	175801
#12	Search Hip Fractur*	10701
#11	Search Fractur*	174078
#10	Search "Femoral Fractures"[Mesh]	23483
#9	Search "Hip Fractures"[Mesh]	13623
#8	Search "Fractures, Bone"[Mesh]	112580
#7	Search (((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)	178140
#6	Search Osteoporosis, Postmenopausal	12158
#5	Search "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]	8377
#4	Search Osteopo*	52682
#3	Search "Osteoporosis"[Mesh]	34421
#2	Search "2001"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]	127106

Limits: Humans, Female, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Risendronato

Search	Most Recent Queries	Results
#36	Select 17 document(s)	17
#35	Search ((#2) AND (#14)) AND (#34)	65
#34	Search ((#30) OR (#31)) OR (#32)	1060
#32	Search risedronate	1060
#31	Search risedronic acid	685
#30	Search " risedronic acid "[Substance Name]	669
#14	Search (#7) AND (#13)	18553
#13	Search (((#8) OR (#9)) OR (#10)) OR (#11)) OR (#12)	175801
#12	Search Hip Fractur*	10701
#11	Search Fractur*	174078
#10	Search " Femoral Fractures "[Mesh]	23483
#9	Search " Hip Fractures "[Mesh]	13623
#8	Search " Fractures, Bone "[Mesh]	112580
#7	Search (((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)	178140
#6	Search Osteoporosis, Postmenopausal	12158
#5	Search " Osteoporosis, Postmenopausal "[Mesh]	8377
#4	Search Osteopo*	52682
#3	Search " Osteoporosis "[Mesh]	34421
#2	Search " 2001 "[Publication Date] : " 3000 "[Publication Date] Limits: Humans, Female, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years	127106

Ácido Zoledrônico

Search	Most Recent Queries	Results
#42	Select 6 document(s)	6
#41	Search ((#2) AND (#14)) AND (#40)	30
#40	Search ((#34) OR (#38)) OR (#39)	1438
#39	Search zoledronic acid	1307
#38	Search "zoledronic acid" [Substance Name]	1002
#34	Search Zoledron*	1438
#14	Search (#7) AND (#13)	18553
#13	Search (((#8) OR (#9)) OR (#10)) OR (#11)) OR (#12)	175801
#12	Search Hip Fractur*	10701
#11	Search Fractur*	174078
#10	Search " Femoral Fractures "[Mesh]	23483
#9	Search " Hip Fractures "[Mesh]	13623
#8	Search " Fractures, Bone "[Mesh]	112580
#7	Search (((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)	178140
#6	Search Osteoporosis, Postmenopausal	12158
#5	Search " Osteoporosis, Postmenopausal "[Mesh]	8377
#4	Search Osteopo*	52682
#3	Search " Osteoporosis "[Mesh]	34421
#2	Search " 2001 "[Publication Date] : " 3000 "[Publication Date] Limits: Humans, Female, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years	127106

Ranelato de Estrôncio

Search	Most Recent Queries	Results
#31	Select 5 document(s)	5
#30	Search ((#2) AND (#14)) AND (#29)	17
#29	Search ((#26) OR (#27)) OR (#28)	257
#28	Search protelos	257
#27	Search strontium ranelate	257
#26	Search " strontium ranelate "[Substance Name]	176
#14	Search (#7) AND (#13)	18553
#13	Search (((#8) OR (#9)) OR (#10)) OR (#11)) OR (#12)	175801
#12	Search Hip Fractur*	10701
#11	Search Fractur*	174078
#10	Search " Femoral Fractures "[Mesh]	23483
#9	Search " Hip Fractures "[Mesh]	13623
#8	Search " Fractures, Bone "[Mesh]	112580
#7	Search (((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)	178140
#6	Search Osteoporosis, Postmenopausal	12158
#5	Search " Osteoporosis, Postmenopausal "[Mesh]	8377
#4	Search Osteopo*	52682
#3	Search " Osteoporosis "[Mesh]	34421
#2	Search " 2001 "[Publication Date] : " 3000 "[Publication Date]	127106
	Limits: Humans, Female, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years	

Cálcio e Vitamina D

query	search	results
#1	randomized controlled trial.pt.	332111
#2	randomized controlled trials [MeSh Terms]	56220
#3	controlled clinical trial.pt	377134
#4	random allocation [MeSH Terms]	61960
#5	double blind method [MeSH Terms]	97431
#6	single-blind method [MeSH Terms]	12200
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	495454
#8	clinical trial.pt.	2196438
#9	exp clinical trials [MeSH Terms]	0
#10	(clin* trial*) clinic	27306
#11	(singl* or doubl* or trebl* or tripl*)	1123187
#12	placebos [MeSH Terms]	27410

Cálcio e
vitamina D

#13	placebo*.	128150
#14	random*	582393
#15	research design [MeSH Terms]	241338
#16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	3346455
#17	meta analysis.pt	42236
#18	systematic review	1402782
#19	systematic review.pt	0
#20	overview	54906
#21	review	1660456
#22	#17 or #18 or #19 or #20 or #21	1704466
#23	#7 or #16 or #22	4552033
#24	calcium	393355
#25	Calcium carbonate	5822
#26	Vitamin D	44498
#27	cholecalciferol	18856
#28	colecalfiferol	18867
#29	(#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27) OR (#28)	415595
#30	Hip fracture [MeSH Terms]	13170
#31	Hip fracture	21832
#32	Osteoporosis, Postmenopausal [MeSH Terms]	8052
#33	Osteoporosis, Postmenopausal	11670
#34	Osteoporosis [MeSH Terms]	33071
#35	Osteopor*	46079
#36	(#30) OR (#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35)	63286
#37	#23 and #29 and #36	6085
#38	#37 Limits: Limits: published in the last 5 years, Humans, Female, English, Spanish, Portuguese, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years	668

Anexo E – Grade de análise dos estudos de avaliação da eficácia dos medicamentos

ALENDRONATO I

Referência	Objetivos do estudo	Terapias avaliadas e desfechos de interesse	Metodologia - Estratégia de busca	Critérios para inclusão dos ensaios:	Critérios para exclusão dos ensaios:
	Avaliar a eficácia dos antiosteoporóticos na prevenção de fratura de fêmur em mulheres na pós-menopausa	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antiosteoporóticos contidos no protocolo de análise de decisão preliminar ○ Fratura de fêmur osteoporótica (principal desfecho de interesse), e complementarmente adesão, aderência e eventos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificar se foi elaborado o protocolo para o estudo. ○ Avaliar se a estratégia de busca (palavras-chaves, intervalo de tempo, tipos de bases de dados, limites, entre outros) utilizada no estudo é sensível o suficiente para selecionar todos os ensaios clínicos relevantes (literatura cinza, relatórios, revisão manual em listas de referência, contato com fabricantes, etc), considerando as intervenções, os fatores prognósticos, a população-alvo e os desfechos de interesse. ○ Verificar se foram pesquisadas as grandes Bases de dados como MEDLINE/ PUBMED, Embase, Cochrane e outros. ○ Verificar se apresenta um sumário (fluxograma) dos estudos encontrados na busca bibliográfica, até a definição daqueles selecionados ou excluídos. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificar se há descrição clara dos critérios adotados para incluir e para avaliar a qualidade dos estudos na revisão sistemática. ○ Verificar se os estudos incluídos eram todos ensaios clínicos randomizados e controlados. ○ Avaliar os possíveis vieses relacionados aos critérios de inclusão. ○ Verificar se foram incluídos todos os ensaios clínicos relevantes. ○ Verificar se houve restrição em relação ao tamanho da amostra. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificar se há descrição clara dos critérios adotados para excluir os estudos da revisão sistemática. ○ Avaliar os possíveis vieses relacionados aos critérios de exclusão. ○ Verificar se não foi excluído algum ensaio clínico relevante.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Papapoulos, et al. Metanalysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2005; 16: 468-74 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Examinar o grau de consistência do efeito global do alendronato na redução do risco de fraturas de fêmur em diferentes populações de mulheres pós-menopáusicas 	Alendronato Prevenção de fratura de femur	<ul style="list-style-type: none"> ○ Os autores não informaram quanto à elaboração de protocolo prévio à pesquisa. ○ Foram pesquisadas as bases de dados Medline, Cochrane e EMBASE usando as palavras-chaves: <i>fracture, alendronate, placebo-controlled, active-controlled</i>. Também foi pesquisado na base de dados da indústria Merck para busca de estudos não publicados. Não há relato de busca de outras fontes ○ Palavras-chave foram: <i>fracture, alendronate, placebo-controlled, active-controlled, restringindo a pesquisa por randomized trials</i>. ○ Foram encontradas 28 publicações, sendo que 6 preencheram os critérios de inclusão.. ○ Não apresentaram um sumário (fluxograma) dos estudos encontrados na busca bibliográfica, com aqueles selecionados ou excluídos. Não explicitaram os motivos de excluir o restante dos estudos encontrados. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Todos os ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito do alendronato em mulheres na pós-menopausa com um T-score \leq - 2,0 ou com fratura vertebral prévia e que possuía dados suficientes para avaliar o risco relativo e que tinham pelo menos um paciente com fratura de fêmur a em cada grupo de comparação. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Os autores não apresentaram uma descrição detalhada dos critérios de exclusão dos estudos. ○ Também não apresentaram no estudo tabela com os 22 estudos excluídos e as razões de exclusão.

Homogeneidade clínica e estatística	Extração dos dados dos ensaios clínicos	Síntese dos dados e Análise estatística
<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar se existe homogeneidade clínica entre os estudos avaliados (paciente, intervenção e desfecho). ○ No caso das metanálises, avaliar a existência de homogeneidade estatística. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificar se há descrição da forma como se deu a extração dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática. ○ Houveram avaliadores e/ou revisores independentes? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar se foi utilizado o modelo estatístico mais adequado para sumarizar os estudos ○ Verificar se apresentou tabelas e gráficos relevantes para RS e metanálise
<ul style="list-style-type: none"> ○ A redução do risco relativo foi consistente entre os estudos. ○ Diferente do risco relativo, a redução do risco absoluto (diferença de risco entre os dois grupos de tratamento) não foi consistente de entre os estudos. ○ Não há relato de homogeneidade clínica 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Não foi detalhado, do ponto de vista metodológico, como se deu a extração dos dados; ○ Também não há relato de que realizou a extração dos dados, se foram por avaliadores ou revisores independentes ou não. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Foram conduzidas duas metanálises, considerando as duas principais recomendações de tratamento para a osteoporose: ○ A primeira considerou o guideline da National Osteoporosis Foundation (NOF), que recomendava tratamento de mulheres com T-score $\leq -2,0$ ou com fratura vertebral (segundo este critério, foram incluídas 9.023 mulheres). ○ A segunda foi baseada na definição de osteoporose estabelecida pela OMS, ou seja, incluído mulheres com T-score $\leq -2,5$ ou com fratura vertebral (segundo este critério, foram incluídas 6.804 mulheres); ○ Dentro de cada estudo incluído na metanálise, os dados foram analisados por uma abordagem por intenção de tratamento ○ Quando possível, foi utilizado o número exato de pessoas-ano exposta ao risco para cada estudo. Quando isso não estava disponível foi obtido uma aproximação, tendo em conta o número de pacientes que foram perdidos no seguimento de cada estudo. ○ Foi realizada uma análise em que foi usada a taxa de fratura (mulheres com eventos por 10000 pacientes-ano com risco) em cada grupo de tratamento dentro de cada estudo. Para esta análise foi usado o método de regressão Poisson. ○ Em cada metanálise conduzida foi realizada análise de sensibilidade, excluindo um estudo e recalculando a redução do risco. ○ Intervalo de confiança e P valor foram calculados utilizando a função log-sobrevida (<i>loglikelihood</i>)
<p>Avaliação da qualidade e peso dos ensaios clínicos incluídos</p>	<p>Conclusões observadas na RS Resultados da metanálise</p>	<p>Limitações</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificar se foram usados critérios pré-definidos para avaliação da qualidade dos estudos incluídos. ○ Verificar se foram considerados a 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Conclusões da revisão Sistemática: conclusões em relação à eficácia dos antiosteoporóticos avaliado, bem como sobre adesão e aderência ao tratamento, tipos e taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. Comparação da ocorrência dessas variáveis entre estudos 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Inserir as limitações do estudo

<p>metodologia (randomização, cegamento, etc), o tamanho e a caracterização da população, os desfechos, os critérios de inclusão e exclusão, o esquema de tratamento, o tempo de acompanhamento, o tipo de análise, resultados, as Perdas do estudo.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Verificar se foram utilizadas estratégias para qualificar a força da evidência (ex: de acordo com o tamanho da amostra, a avaliação da qualidade do estudo ou outros). 	<ul style="list-style-type: none"> o Resultado da metanálise: Efeito sumário sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur, informações adicionais sobre taxas de adesão e aderência ao tratamento, tipos e taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. Verificar se foi realizada análise de algum grupo específico. Verificar se foram realizadas análise variando os estudos. 	
<ul style="list-style-type: none"> o Os estudos incluídos na metanálise foram ensaios clínicos randomizados, duplo cego placebo controlados (exceto um que consistiu na comparação do alendronato+cálcio com cálcio apenas, porém os autores fizeram uma justificativa sobre essa inclusão). o O tempo de duração dos estudos variou de 1 a 4,5 anos e a dose do alendronato variou de 5 a 20 mg/dia. o Nem todos os estudos incluídos nessa metanálise foram estudos de fratura, e os autores consideraram possíveis questionamentos sobre a atribuição de pesos iguais para os estudos. Referiram que algum peso atribuído poderia ser muito subjetivo. o Na análise foi ignorada a diferença na qualidade dos desfechos entre os estudos. Como consequência, os autores referiram que a redução do risco global poderia estar subestimada. o Também referiram que a qualidade dos estudos selecionados já havia sido avaliada por outros estudos, porém não apresentaram o resultado dessa avaliação. 	<ul style="list-style-type: none"> o Na primeira análise que incluiu 9023 mulheres com um T-score de -2,0 ou menos, um total de 94 mulheres sofreram uma fratura de fêmur sendo 37 no grupo que estava recebendo alendronato e 57 no grupo placebo. A taxa global de fratura de fêmur foi de 28/10.000 pessoas-anos no grupo do alendronato e 49/10.000 no grupo controle. o A estimativa da redução do risco relativo pareceu ser consistente entre os estudos. Isso foi confirmado pela análise de regressão Poisson. Especificamente, houve uma significativa redução no risco global de 45% (RR 0.55, 95% IC: 0.36–0.84, P=0.007) o Na segunda análise que incluiu 6,804 mulheres com T-score de 2,5 ou menos, um total de 80 mulheres sofreram uma fratura de fêmur, incluindo 28 recebendo alendronato e 52 recebendo placebo. A razão de fratura de fêmur foi de 29/10,000 pessoas-ano no grupo do alendronato e 62/10,000 pessoas-ano no grupo placebo. A redução global do risco foi de 55% (RR 0.45,95% CI 0.28–0.71, P=0.0008). o Uma análise de sensibilidade também foi realizada e demonstrou que a redução do risco global não está associada a nenhum estudo específico. Essa redução foi de certo modo dependente do ponto de corte utilizado na medida de DMO. o As reduções de risco de 45% e 55% foram quando os pontos de corte de T-scores foram de -2,0 e -2,5, respectivamente. De acordo com os autores a importante consequência desta análise é que o efeito terapêutico ou benéfico do alendronato observado nestes estudos poderia ser generalizado (pelo menos qualitativamente) para uma ampla gama de pacientes no mundo real para quem a terapia com alendronato pode ser iniciada com base nestes resultados. o Embora a eficácia (como medida pela redução do risco relativo) foi consistente em todos os estudos, os benefícios reais (medidos pela redução do risco absoluto) tratamento com o alendronato pode depender da natureza ou número de fatores dos pacientes individualmente. Isto foi evidente na análise de regressão em foi de mostrado a redução do risco absoluto pelo alendronato aumentou com a idade o A redução do risco de fratura de fêmur foi consistente entre os estudos, o P valor para consistência foi de 0.981. De acordo com os autores, o principal achado do estudo é que foi estabelecido que o efeito do alendronato na redução de fraturas de fêmur é consistente entre os estudos e, conseqüentemente, entre diferentes populações de mulheres na pós-menopausa. Essas diferenças abrangem idades, diferentes status de fratura vertebral bem como diferentes níveis de DMO. 	<ul style="list-style-type: none"> o As limitações relacionadas pelos autores foram: os estudos incluíram principalmente mulheres caucasianas; os resultados poderiam, eventualmente, ser diferente para os homens ou para outras populações étnicas. o Os resultados podem não se aplicados para mulheres com um T-score acima de - 2,0 e sem uma fratura vertebral. o A meta-análise combina estudos com diferentes períodos de acompanhamento, variando entre 1 e 4,5 anos. Pode não ser propriamente uma limitação segundo os autores, pois alegam que parece não existir interação entre o efeito do tratamento e o tempo do estudo. <p>Limitações observadas na avaliação do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Na metodologia não foram detalhados o protocolo de estudo (se existia ou não); também não foram explicitadas as razões de exclusão dos 22 estudos não selecionados. o Não caracterizou a população dos estudos em relação a outras características além da DMO, o que é muito preocupante uma vez que estudos têm mostrado que além da DMO existem outros fatores de riscos associados à ocorrência de fraturas. o Não avaliou a qualidade metodológica dos estudos; assim como não considerou perdas dos mesmos. o Não considerou o tamanho da amostra de cada estudo para avaliação do peso (apesar de ter estudos com grande amostra e estudos com amostra pequena). o Não foi detalhado, do ponto de vista metodológico, como se deu a extração dos dados; o Também não há relato de que realizou a extração dos dados, se foram por avaliadores ou revisores independentes ou não. o Diante das limitações em relação à sua qualidade metodológica, esse estudo possuir uma validade interna comprometida. Portanto quando usados os resultados deste estudo as suas as limitações deste devem ser consideradas.

ALENDRONATO II

Referência	Objetivos do estudo	Desenho do estudo	Critérios de inclusão e exclusão
	<p>Objetivo da análise:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar o benefício do uso de antiosteoporóticos na prevenção de fraturas de fêmur em mulheres na pós-menopausa 	<p>Avaliar Desenho do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaios Clínicos Randomizados controlados, duplo-cegos. ○ Método de randomização detalhado. ○ Descrição do processo de cegamento realizado no estudo. ○ Local de realização do estudo. ○ Referência sobre protocolo do estudo <p>Avaliar caracterização da população</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mulheres na pós-menopausa. ○ Tamanho da amostra e onde foram recrutados os participantes. ○ Idade média dos pacientes. ○ Tempo de acompanhamento. ○ Apresentação da tabela pós-randomização, onde deve constar fatores prognósticos para fratura de fêmur (conforme protocolo) <p>Avaliar desfechos de interesse para a análise de decisão</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Desfecho primário: fratura de fêmur. ○ Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica (radiológicos). ○ Desfechos secundários: ocorrência de eventos adversos, adesão e aderência ao tratamento. ○ Estudos que apresentem fratura de fêmur como desfecho secundário serão avaliados. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar se houve 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; os sítios de fraturas prévias e presença de comorbidades.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Black, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX), a Randomized Trial. Journal of American Medical Association. 2006 296(24): 2927-38. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ O estudo compara os efeitos de continuar utilizando o tratamento com alendronato, 5 ou 10 mg/d, por 10 anos ou descontinuar depois de aproximadamente 5 anos de uso. ○ A incidência da fratura de fêmur foi apresentada como um desfecho secundário e por isso este estudo foi incluído na análise. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaio Clínico randomizado placebo controlado, duplo-cego. ○ O estudo foi realizado em 10 centros dos 11 que participaram do estudo FIT (Fracture Intervention Trial), esta é uma fase de extensão do referido estudo, cujos principais resultados foram publicados em 1996 (1) e 1998(2) ○ 1099 mulheres foram alocadas randomicamente por blocos, estratificado por stratum (alto risco e baixo risco) e por centro. ○ Foram consideradas de alto risco mulheres com uma ou mais deformidade vertebral diagnosticadas por morfometria no fim do FIT ou com uma fratura clínica durante o mesmo. As demais foram consideradas de baixo risco. ○ O desfecho principal foi a medida de DMO total de fêmur – as medidas de DMO realizadas foram: fêmur (colo do fêmur, trocanter, total) – 1 vez por ano; região pósterio-anterior da espinha lombar e corpo total – 36 e 60 meses de estudo. Foi usado para medir o DEXA. DMO do antebraço foi medido em 40% dos participantes, nos meses 36 e 60 do estudo. ○ Marcadores bioquímicos do <i>turnover</i> ósseo foram avaliados; ○ Fraturas – a incidência de fratura foi considerado um objetivo exploratório, incluindo fraturas vertebrais clínicas e morfométricas, todas as fraturas não vertebrais fraturas de antebraço e fratura de fêmur. As fraturas foram 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Critérios de inclusão: mulheres que receberam alendronato durante o estudo FIT, que completaram pelo menos 3 anos de tratamento durante o estudo e no período <i>open-label</i> subsequente. ○ Critérios de exclusão: mulheres com DMO total de fêmur menor que 0,515 g/cm² (T-score < -3,5) no início da fase de extensão do estudo FIT (FLEX) e com DMO menor que a apresentada no início do FIT – uma justificativa para esta última exclusão é que estas mulheres não teriam sido beneficiadas com o tratamento no primeiro estudo, usando a perda de DMO como parâmetro de benefício.

		confirmadas por radiografia ou por relatórios cirúrgicos. Foram excluídas fraturas excessivamente traumáticas, causadas por patologia e fraturas do crânio.	
--	--	---	--

Análise da tabela pós-randomização	Esquema de tratamento	Aspectos éticos	Tipo de análise
<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar a tabela pós-randomização, observando se foram apresentados os fatores prognósticos mais relevantes, quais sejam: função neuromuscular, função visual, DMO, idade, história de fratura prévia, uso de certos medicamentos (ansiolíticos, benzodiazepínicos), história materna de fratura de fêmur, entre outros. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Descrição das intervenções, posologia, tempo de tratamento. ○ Descrição detalhada das co-intervenções (exemplo, vitamina D e cálcio e outros medicamentos). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Controle externo. ○ Explicitou conflitos de interesse? ○ Explicitou as fontes de financiamento? ○ Explicitou se houve necessidade de interromper o estudo e o motivo para isso? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos estudados. ○ Intervalo de confiança; P valor; testes estatísticos. ○ Verificar se houve análise estatística por intenção de tratar. ○ Verificar se houve planejamento de análise de subgrupo. ○ Verificar se apresentou informações relacionadas ao poder estatístico do estudo.
<ul style="list-style-type: none"> ○ As variáveis apresentadas na tabela de caracterização dos participantes do estudo FLEX no início do estudo foram: idade, IMC, Raça; prática de exercícios; quedas nos últimos 12 meses; história clínica de fratura antes dos 45 anos; uso de alendronato e de HTR ou raloxifeno; DMO (do colo femoral, vértebras, antebraço, fêmur total e total do corpo); marcadores de <i>turnover</i> ósseo e ingestão de cálcio na dieta. ○ Os dois grupos se mostraram semelhantes para as variáveis analisadas. ○ A média de idade dos participantes era de 73 anos, 34% tinham fratura vertebral e 60% tinha história de fratura prévia antes dos 45 anos. DMO de fêmur médio de 0,73 g/cm² (T-score, -1,9). Em média, os participantes tomaram alendronato por 5 anos durante e depois do estudo FIT, e 78% continuavam tomando o medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ As mulheres foram alocadas aleatoriamente para receber 10mg/d de alendronato (30%), 5 mg/d (30%) de alendronato ou placebo (40%). ○ As participantes receberam suplementação diária de 500mg de cálcio e de 250 U de vitamina D durante todo o período do estudo. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Os autores reportaram ter trabalhado como consultores de laboratórios farmacêuticos, como Novartis, Merck, Roche, GlaxoSmithKline, dentre outros. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ A análise realizada foi por <u>Intenção de Tratar modificada, usando todos os dados avaliados de todos os participantes que permaneceram no estudo pelo menos até a primeira medida de acompanhamento.</u> ○ Foi realizada análise de sensibilidade com e sem os dados de DMO de mulheres que descontinuaram o estudo ou que usaram medicamentos de ativação óssea. ○ Para os marcadores bioquímicos foi realizada análise por protocolo. ○ Fraturas clínicas foram analisadas utilizando estimador Kaplan-Meier e teste log-rank para comparar os grupos de tratamento. O efeito do alendronato. ○ O efeito do alendronato foi avaliado usando modelo proporcional hazards para fratura clínica e modelo de regressão logística para fraturas vertebrais detectadas por morfometria, ajustado por clínica e por estrato. Os resultados foram apresentados com risco relativo (RR).

Resultados

Limitações do estudo Observações Eventos Adversos e Efeitos Colaterais

Avaliar as 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, apresentou as causas.

Tempo de acompanhamento

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

Desfechos de interesse

- Dados sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur (medida de risco, intervalo de confiança).
- Taxas observadas de adesão e aderência ao tratamento.
- Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento.
- 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? Há relato se o número de participantes em cada subgrupo permite significância estatística?
- Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica.

- Explicitou os eventos adversos mais frequentes e mais graves?
- Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento.
- Avaliar implicações dos eventos adversos na segurança do paciente, adesão e aderência, etc.
- Foram apresentadas informações referentes à dificuldades e limitações do estudo?

- Acompanhamento: Exames anuais foram conduzidos nos centros clínicos onde o estudo estava acontecendo. A cada 3 meses as mulheres eram contatadas por telefone para encorajar sobre aderência, identificar eventos adversos (inclusive fratura) e uso de medicamentos concorrentes. A aderência era medida pelo que falava o participante e pela contagem dos comprimidos.
- A descontinuidade de um paciente no estudo era requerida quando a DMO total do fêmur apresentava 5% menor do valor inicial do estudo FIT.
- Das 1009 mulheres randomizadas, 914 (87%) tiveram a DMO mensurada no mês 60 do estudo e 72% ainda estavam tomando a medicação.
- No grupo placebo, 83 dos 102 dos que descontinuaram o uso da droga, tomou algum medicamento antiosteoporótico, inclusive alendronato, em algum momento do estudo.

DMO:

- Mulheres randomizadas para o grupo do alendronato tiveram um declínio na DMO total do joelho de 1,02%, comparado com 3,38% do grupo placebo, com uma diferença de 2,36%(IC 95%, 1,81-2,90, P>0,001).
- Para a DMO total do corpo, observou-se um declínio de 0,27% para o grupo placebo e ganho de 1,01% no grupo tratado com alendronato, com uma diferença de 1,28%(IC 95%, 0,70-1,86, P>0,001).

Fraturas:

- **Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de tratamento e placebo, quando observadas todas as fraturas clínicas ou fraturas não vertebrais (fraturas não-vertebrais, 19,0% com placebo vs 18.9% com alendronato; RR de 1,0; IC 95%, 0.76-1.32).**
- **Para fratura de fêmur, foi encontrado um valor de 3,0% com placebo vs 3,0% com alendronato (RR de 1,02; IC 95%, 0,51-2,10).** As curvas de sobrevida do grupo placebo e alendronato, considerando o tempo da primeira fratura não-vertebral, são muito semelhantes.
- A análise de fratura por subgrupo (post hoc) não mostrou tendência significativa para fratura clínica não vertebral ou vertebral em participantes pertencentes aos subgrupos com baixa DMO ou com fraturas no início do estudo FLEX (baseline).
- Após modelagem e ajuste por idade, os autores relataram que a incidência de fratura foi similar entre os estudos FIT e FLEX.

Eventos adversos:

- Não foi encontrada diferença significativa entre os diferentes grupos no que se refere a eventos adversos sérios, taxa de mortalidade ou problemas no trato gastrointestinal superior. Não foram observados casos de osteonecrose mandibular.
- Não foi mostrada nenhuma tabela detalhando informações sobre eventos adversos.

Limitações:

- A seleção deste estudo se deu pela relevância do período de segmento do grupo (10 anos) e por estudar fratura de fêmur, mesmo que de forma exploratória.
- O estudo teve limitado poder para detectar o risco de fratura associado à continuação ou não do uso do Alendronato por mais de 5 anos. Entretanto, segundo os autores, pode-se afirmar que, ao menos preliminarmente, não existe diminuição no risco à fratura com a continuidade do uso do referido medicamento.
- O estudo não explicitou claramente o tratamento dado às perdas no estudo;
- O tópico sobre eventos adversos foi tratado de forma muito limitada, ressaltando apenas a segurança do uso do alendronato por um período de 10 anos.

RISEDRONATO I

Referência	Objetivos do estudo	Terapias avaliadas e desfechos de interesse	Metodologia - Estratégia de busca	Critérios para inclusão dos ensaios:	Critérios para exclusão dos ensaios:
	<p>Avaliar a eficácia dos antiosteoporóticos na prevenção de fratura de fêmur em mulheres na pós-menopausa</p>	<ul style="list-style-type: none"> o Antiosteoporóticos contidos no protocolo de análise de decisão preliminar o Fratura de fêmur osteoporótica (principal desfecho de interesse), e complementarmente adesão, aderência e eventos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> o Verificar se foi elaborado o protocolo para o estudo. o Avaliar se a estratégia de busca (palavras chaves, intervalo de tempo, tipos de bases de dados, limites, entre outros) utilizada no estudo é sensível o suficiente para selecionar todos os ensaios clínicos relevantes (literatura cinza, relatórios, revisão manual em listas de referência, contato com fabricantes, etc), considerando as intervenções, os fatores prognósticos, a população-alvo e os desfechos de interesse. o Verificar se foram pesquisadas as grandes Bases de dados como MEDLINE/PUBMED, Embase, Cochrane, e outros. o Verificar se apresenta um sumário (fluxograma) dos estudos encontrados na busca bibliográfica, até a definição daqueles selecionados ou excluídos. 	<ul style="list-style-type: none"> o Verificar se há descrição clara dos critérios adotados para incluir e para avaliar a qualidade dos estudos na revisão sistemática. o Verificar se os estudos incluídos eram todos ensaios clínicos randomizados e controlados. o Avaliar os possíveis vieses relacionados aos critérios de inclusão. o Verificar se foram incluídos todos os ensaios clínicos relevantes. o Verificar se houve restrição em relação ao tamanho da amostra. 	<ul style="list-style-type: none"> o Verificar se há descrição clara dos critérios adotados para excluir os estudos da revisão sistemática. o Avaliar os possíveis vieses relacionados aos critérios de exclusão. o Verificar se não foi excluído algum ensaio clínico relevante.
<p>Wells G., et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):</p>	<ul style="list-style-type: none"> o O objetivo desta Revisão Sistemática foi avaliar a eficácia clínica do risedronato na prevenção primária e secundária de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. 	<ul style="list-style-type: none"> o Risedronato em alguma dose comparado com nenhum tratamento (placebo, cálcio ou vit. D ou ambos). o Desfecho de interesse: Incidência de fraturas, incluindo, vertebral, não vertebral, de fêmur e de punho. o Para a análise de decisão só será referida nesta grade o desfecho fratura de fêmur 	<ul style="list-style-type: none"> o A estratégia de busca descrita detalhadamente, os autores conduziam a estratégia em três etapas descritas no texto. o Foram pesquisadas as bases de dados Cochrane, Medline e Embase, além do FDA, Agência Canadense de medicamentos e ATS, Registos de ensaios clínicos da Cochrane e busca manual. Não houve restrição de língua o Para revisão os autores examinaram cada título encontrado na pesquisa e identificaram os potencialmente elegíveis, sendo que para estes foi obtido os seus resumos. Foram obtidos os textos completos para os resumos consistentes com a elegibilidade do estudo. Para inclusão foram apenas considerados estudos publicados. 	<ul style="list-style-type: none"> o Os critérios de inclusão foram; ensaios clínicos Randomizados, controlados com duração mínima de 1 ano, com população de interesse sendo mulheres na pós-menopausa. o Foram aceitos estudos de prevenção primária e secundária o O estudo era considerado de prevenção secundária se o critério de inclusão restringia a população para mulheres com T-score de -2 ou restringia a mulheres que experienciaram uma fratura vertebral compressiva. o Os estudos considerados de prevenção primária tinham os seguintes critérios: se incluíssem mulheres com DMO dentro do 2 DP da média ou se a prevalência de fraturas vertebral no início do estudo era menor que 20%. 	<ul style="list-style-type: none"> o Estudos que não eram ECR. o Estudos que não apresentavam o desfecho de interesse.

				<ul style="list-style-type: none">o Quando estes dados não estavam disponíveis ou se a idade média era superior a 62 anos, então o estudo foi considerado de prevenção secundária.o Foi apresentada uma tabela com as características dos estudos identificados incluídos e excluídos dessa revisão sistemática.	
--	--	--	--	---	--

Homogeneidade clínica e estatística:	Extração dos dados dos ensaios clínicos:	Síntese dos dados e Análise estatística:
<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar se existe homogeneidade clínica entre os estudos avaliados (paciente, intervenção e desfecho). ○ No caso das metanálises, avaliar a existência de homogeneidade estatística. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificar se há descrição da forma como se deu a extração dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática. ○ Houveram avaliadores e/ou revisores independentes? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar se foi utilizado o modelo estatístico mais adequado para sumarizar os estudos ○ Apresentou tabelas e gráficos relevantes para RS e metanálise
<ul style="list-style-type: none"> ○ Foi testada a homogeneidade usando um teste de qui-quadrado tomando o ponto de corte específico para a presença de heterogeneidade estatística como $P = 0,10$ ○ Em caso de heterogeneidade significativa, um modelo de efeito aleatório foi usado. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dois revisores independentes abstraíram todas as informações e dados através de formulários padronizados e com um terceiro revisor que verificou novamente os dados. ○ A retirada dos dados incluiu informações sobre os aspectos metodológicos pertinentes do desenho dos estudos, características dos participantes, a dose específica do fármaco usado e os desfechos avaliados (por exemplo, o número de fraturas vertebral, não-vertebral, de fêmur e punho). ○ Foram considerados todos os dados de fraturas relatados nos estudos (seja clínicas ou radiográficas). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Para a análise de fraturas (vertebral, não vertebral, de fêmur e de punho), foi calculado o RR de fraturas usando um modelo de efeito. ○ Foi calculado o RR resultante e ponderado usando a método de variância inversa geral para os pesos. Foi utilizado um intervalo de confiança de 95% para as fraturas e a associação foi testada usando o teste de qui-quadrado considerando um P valor de < 0.05 para a presença de associação estatística. A redução do risco estatisticamente significativa foi consideradas sendo clinicamente importante se houve um benefício relativo de 15% ou mais. ○ Se a redução do risco relativo (RRR) fosse significativa ($P < 0.05$), então a redução absoluta do risco (ARR) e o número necessário para tratar com benefício (NNTB) foram calculados. Para esses calculo, o risco de fratura em cinco anos na população não tratada foi baseado no Índice de Fratura (FI) de Black et AL (2001) e no tempo ao longo da vida e o risco de cinco anos específico por idade na população não tratada foi baseada no modelo de Doherty et al., (Doherty 2001) para predizer fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. ○ Os dados de todos os estudos (de prevenção primária e secundária) foram inicialmente agrupados juntos. Na análise global também foi considerada usando a observação de pessoas-ano. ○ Em adição foi conduzida análise de subgrupo para: 1) Prevenção primária versus secundária, 2) duração do tratamento e 3) dose do tratamento.

Avaliação da qualidade e peso dos ensaios clínicos incluídos	Conclusões observadas na RS - Resultados da metanálise	Limitações
<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificar se foram usados critérios pré-definidos para avaliação da qualidade dos estudos incluídos. ○ Verificar se foram considerados a metodologia (randomização, cegamento, etc), o tamanho e a caracterização da população, os desfechos, os critérios de inclusão e exclusão, o esquema de tratamento, o tempo de acompanhamento, o tipo de análise, resultados, as Perdas do estudo. ○ Verificar se foram utilizadas estratégias para qualificar a força da evidência (ex: de acordo com o tamanho da amostra, a avaliação da qualidade do estudo ou outros). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Conclusões da revisão Sistemática: conclusões em relação à eficácia dos antiosteoporóticos avaliados, bem como sobre adesão e aderência ao tratamento, tipos e taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. Comparação da ocorrência dessas variáveis entre estudos ○ Resultado da metanálise: Efeito sumário sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur, informações adicionais sobre taxas de adesão e aderência ao tratamento, tipos e taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. Verificar se foi realizada análise de algum grupo específico. Verificar se foram realizadas análises variando os estudos. 	<p>Inserir as limitações do estudo</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Dois revisores avaliaram cada ECR elegível para qualidade baseado no método de alocação dos participantes nos grupos de estudo. Foi baseado no estudo de Higgins 2005, que mostrou que a falta de uma adequada alocação é relacionada a vieses no estudo e que estudos podem ser julgados de acordo com o método de alocação. ○ Os revisores avaliaram se o método de alocação foi adequado, inadequado e não claro, de acordo com critérios pré-estabelecidos e citados na revisão ○ Em adição, na avaliação da qualidade, perdas e cegamento foram também avaliados. ○ Após a avaliação da qualidade dos estudos selecionados os autores chegaram a seguinte conclusão: O método de alocação foi adequado em dois estudos e não claro em cinco estudos. Todos os sete estudos tinham perdas de seguimento de mais de 20%. Todos os estudos eram duplo cegos. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ No total foram incluídos 7 estudos, sendo que somaram um total de 14,049 mulheres. Dois estudos foram de prevenção primária e 5 de prevenção secundária. Todos os estudos incluíram 3 braços, que incluíam o grupo placebo e o risedronato em duas doses. ○ Resultados referentes aos estudos que tinham fratura de fêmur com algum desfecho: ○ Em relação à fratura de fêmur, três estudos classificados como de prevenção secundária, tinham como desfecho a ocorrência de fratura de fêmur e estavam entre os sete estudos incluídos. A soma da população desses estudos foi de 7425 para o grupo tratamento (5mg de risedronato) e 4361 para o grupo placebo. O tempo médio de tratamento dos estudos foi de 3 anos. Em todos os 3 estudos a dose foi de 5mg e o estudo que teve maior peso, por ter uma população muito maior foi o de McClung 2001 ○ O RR resultante da junção dos três estudos mostrou uma redução significativa no risco de fratura de fêmur de 26% (RR 0.74; IC 0.59 - 0.94; P 0,001; P valor de heterogeneidade 0,98). Os resultados foram consistentes entre os estudos. O resultado em pessoas-anos foi o seguinte: 18248 pessoas-ano no grupo de tratamento e 10561 pessoas-anos no grupo placebo (RR 0,74; IC 0,58 - 0,93 P 0,001; P valor de heterogeneidade 0,98). ○ Foi realizada análise de sensibilidade ○ Não houve diferença estatística entre os grupos risedronato e placebo quanto a descontinuação do tratamento devido a eventos adversos (RR 0.96, IC 0.88 - 1.05) ou abandono global (RR 0.96, IC 0.91 - 1.00). Na análise de 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Os autores não consideraram a idade das pacientes dos estudos incluídos na metanálise. ○ O estudo que teve maior peso, por ter uma população muito maior foi o de McClung 2001, que avaliou mulheres acima de 70 anos e com um T-score muito baixo (< -3). Ressalta-se que este ERC possui problemas metodológicos, já citados na avaliação do mesmo.

	fratura de fêmur o nível de evidencia foi Silver.	
--	---	--

RISEDRONATO II

Referência	Objetivos do estudo	Desenho do estudo	Critérios de inclusão e exclusão
	<p>Objetivo da análise:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar o benefício do uso de antiosteoporóticos na prevenção de fraturas de fêmur em mulheres na pós-menopausa 	<p>Avaliar Desenho do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaios Clínicos Randomizados controlados, duplo-cegos. ○ Método de randomização detalhado. ○ Descrição do processo de cegamento realizado no estudo. ○ Local de realização do estudo. ○ Referência sobre protocolo do estudo <p>Avaliar caracterização da população</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mulheres na pós-menopausa. ○ Tamanho da amostra e onde foram recrutados os participantes. ○ Idade média dos pacientes. ○ Tempo de acompanhamento. ○ Apresentação da tabela pós-randomização, onde deve constar fatores prognósticos para fratura de fêmur (conforme protocolo) <p>Avaliar desfechos de interesse para a análise de decisão</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Desfecho primário: fratura de fêmur. ○ Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica (radiológicos). ○ Desfechos secundários: ocorrência de eventos adversos, adesão e aderência ao tratamento. ○ Estudos que apresentem fratura de fêmur como desfecho secundário serão avaliados. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar se houve 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; os sítios de fraturas prévias e presença de comorbidades.
<ul style="list-style-type: none"> ○ MCCLUNG, et al Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med,. 2001 fev; 344 (5): 333 – 40. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar o efeito do risedronato no risco de fratura de fêmur em mulheres idosas e com osteoporose ou com fatores de risco para fratura de fêmur, além da baixa DMO. 	<p>Desenho do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaios Clínicos Randomizados controlados ○ Não está explícito se o estudo é duplo cego ou apenas a população foi cegada. ○ Multicêntrico - 183 centros de estudo na América do Norte, Europa, Nova Zelândia e Austrália ○ Não foi detalhado o método de randomização, por isso o método de randomização não está claro ○ O estudo foi conduzido entre novembro de 1993 a abril de 1998. <p>Caracterização da população</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 9497 Mulheres na pós-menopausa atendidas em ambulatórios com idade acima de 70 anos, que foram divididas em dois grandes grupos de comparação: ○ Grupo 1 - 5445 com idade de 70 a 79 anos que tinham osteoporose indicada por uma DMO no colo do fêmur com T-score- 4 DP ou um T-score menor que – 3 DP acrescido de, pelo menos, um fator de risco para fratura do fêmur (como pobre ganho de massa ou propensão à quedas). Destas 1821 foram alocadas no grupo placebo, 1812 foram alocadas para receber 2.5 mg de risedronato e 1812 alocadas para receber 5.0 mg de risedronato; ○ Grupo 2 - 3886 mulheres com »80 anos com pelo menos um fator de risco para fratura de fêmur ou baixa DMO (T-score < – 4 DP ou < -3 e com um comprimento do eixo do fêmur de 11,1 cm ou maior). Dessas mulheres 1313 foram alocadas para o grupo placebo, 1281 alocadas para tomar 2.5 mg de risedronato e 1292 alocadas para tomar 5.0 mg de risedronato. ○ Foi apresentada a tabela pós-randomização. A idade média da população foi de 74±3 no grupo de tratamento e 74±3 no grupo placebo. Na população com idade »80 anos a média de idade foi de 83±3. ○ O tempo de acompanhamento proposto no protocolo foi de 3 anos 	<p>Inclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Os critérios de inclusão não foram detalhados à parte, mas colocadas na parte da caracterização da população. <p>Exclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Os critérios de exclusão foram qualquer doença grave, história recente de câncer, outra doença óssea metabólica ocorrida desde o ano anterior, importantes alterações nos resultados laboratoriais de rotina, uso recente de drogas que afetam o osso, alergia a qualquer bifosfonato, uma história de fraturas do fêmur bilateral e qualquer condição física ou mental que impediria a participação em um estudo clínico.

		<p>Desfechos de interesse para a análise de decisão</p> <ul style="list-style-type: none">○ O desfecho primário foi a incidência de fraturas de fêmur confirmadas radiograficamente.○ Ente os desfechos secundários estava a ocorrência de eventos adversos.○ Para fins de alocação os T-scores do colo femoral foram posteriormente calculados de acordo com a referência do Third National Health and Nutrition Examination Survey. A medida de DMO foi disponibilizada no início do estudo para apenas 31% das mulheres de 80 anos ou mais idade. 98% das mulheres eram brancas.	
--	--	--	--

Análise da tabela pós-randomização	Esquema de tratamento	Aspectos éticos	Tipo de análise
<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar a tabela pós-randomização, observando se foram apresentados os fatores prognósticos mais relevantes, quais sejam: função neuromuscular, função visual, DMO, idade, história de fratura prévia, uso de certos medicamentos (ansiolíticos, benzodiazepínicos), história materna de fratura de fêmur, entre outros. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Descrição das intervenções, posologia, tempo de tratamento. ○ Descrição detalhada das co-intervenções (exemplo, vitamina D e cálcio e outros medicamentos). ○ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Controle externo. ○ Explicitou conflitos de interesse? ○ Explicitou as fontes de financiamento? ○ Explicitou se houve necessidade de interromper o estudo e o motivo para isso? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos estudados. ○ Intervalo de confiança; P valor; testes estatísticos. ○ Verificar se houve análise estatística por intenção de tratar. ○ Verificar se houve planejamento de análise de subgrupo. ○ Verificar se apresentou informações relacionadas ao poder estatístico do estudo.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Na tabela pós-randomização há a comparação dos seguintes: idade, tempo desde a menopausa, peso e altura, evidencia de fratura vertebral, concentração de vitamina D sérica. Faltou a comparação entre os grupos da existência de vários fatores de risco para fratura, que podem interferir no resultado. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ As mulheres em cada um dos dois grupos foram aleatoriamente alocadas para receberem 2,5mg ou 5,0mg por dia de risedronato no forma de comprimidos durante três anos ou um placebo com características idênticas aos comprimidos do medicamentos e no mesmo período. As mulheres foram instruídas a tomar os comprimidos com um copo (240 ml) de água, com o estômago vazio e de 30 a 60 minutos antes do café da manhã e depois manter-se em pé ou ereta por 60 minutos. ○ As mulheres também receberam suplementação de carbonato de cálcio (1000 mg de cálcio elementar diários), a ser tomada no almoço ou janta. Foi prescrito vitamina D («500 UI por dia) se a concentração no soro de 25-hidroxivitamina D no momento do screening fosse inferior a 16 mg por mililitro (40 nmol por litro). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ O estudo foi patrocinado pela indústria farmacêutica - Procter & Gamble Pharmaceuticals (Cincinnati) e Aventis Pharma (Bridgewater, N.J.). Os autores receberam “bolsas” de investigação ou serviram de consultores da Procter & Gamble, a Aventis Pharma e outras empresas de produtos para tratamento da osteoporose ○ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ As mulheres que receberam pelo menos uma dose de risedronato ou placebo foram incluídas na análise. ○ Foi planejado comparar as mulheres que foram alocadas para o grupo do risedronato em cada dose com aquelas alocadas para o placebo. No entanto, foi decidido modificar a análise e comparar apenas o grupo que usou risedronato (independente da dose) com o grupo placebo. Isso por que segundo os autores, estudos mostraram que as duas doses possuem eficácia na prevenção de fraturas. ○ A incidência de fratura de fêmur foi calculada pela estimativa de sobrevida de Kaplan-Méier. ○ O teste de log-rank foi usado para testar a significância de diferenças entre os grupos. Proportional-hazards regression analysis foi usada para estimar o risco relativo (com 95 % de intervalo de confiança) de fratura do fêmur para o grupo do risedronato comparado com o placebo. ○ ○

Resultados		Eventos adversos, limitações do estudo e observações
<p>Avaliar as perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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, apresentou as causas. <p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Descrição detalhada da forma de acompanhamento. ○ Período de acompanhamento adequado para avaliação do desfecho? 	<p>Desfechos de interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dados sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur (medida de risco, intervalo de confiança). ○ Taxas observadas de adesão e aderência ao tratamento. ○ Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. ○ 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? Há relato se o número de participantes em cada subgrupo permite significância estatística? ○ Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Explicitou os eventos adversos mais freqüentes e mais graves? ○ Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. ○ Avaliar implicações dos eventos adversos na segurança do pacientes, adesão e aderência, etc. ○ Foram apresentadas informações referentes à dificuldades e limitações do estudo?
<p>Perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Das 9497 mulheres alocadas para o estudo, 9331 que foram analisadas – os autores consideraram essa análise foi por intenção de tratar. Apenas 4677 (49%) completaram o tratamento. Dessas 3086 eram do grupo de mulheres entre 70-79 anos e 1591 eram do grupo de mulheres acima de 80 anos. <ul style="list-style-type: none"> ○ 64% das mulheres (69% das quais com osteoporose confirmada e 58% das quais com principais fatores de risco clínicos) possuíam dados completos e disponíveis sobre o seguimento. ○ As características, incluindo DMO do fêmur de mulheres que descontinuaram o tratamento e daquelas que receberam o tratamento pelos três anos foram similares, exceto para a idade mais avançada, menor peso e tendência a fumar, que foi mais freqüente entre os que descontinuaram. ○ Não há relato dos motivos do abandono do estudo e da taxa de óbitos e motivos dos mesmos. ○ Os autores relataram que algumas mulheres pararam de tomar o medicamento, mas foram seguidas até o final do estudo. Às mulheres que interromperam o tratamento antes do final dos três anos foi solicitado que retornasse para seu centro de estudo no momento da terceira visita programada para última avaliação. Foram realizadas análises das fraturas que ocorreram no período de três anos do estudo. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Das 9331 mulheres que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo, 232 tiveram fratura de fêmur. Dessas fraturas 60% foram do colo femoral, 33% intertrocanterica e 3% de cabeça femoral e 4% não foi informado o sítio específico. <ul style="list-style-type: none"> ○ Na análise das 9331 mulheres a incidência de fratura de fêmur foi de 2.8% nas mulheres tomando risedronato comparado com 3,9% das tomando placebo RR 0.7 (IC 0.6–0.9; P 0.02). ○ A incidência de fratura de fêmur no grupo de 70 - 79 anos foi de 1.9% no grupo risedronato e 3.2% no grupo placebo (RR, 0.6; IC 95% 0.4 a 0.9; P=0.009). ○ Para as mulheres que não tinham fratura vertebral no início do estudo a incidência foi de 1.0% no grupo risedronato e 1,6 no grupo placebo RR 0.6 (IC 0.3–1.2) P 0.14. <ul style="list-style-type: none"> ○ Para as mulheres que tinham fratura vertebral no início do estudo a incidência foi de 2.3% no grupo risedronato e 5.7% no grupo placebo RR 0.4 (IC 0.2–0.8) P 0.003 ○ No grupo de mulheres de 80 anos ou mais o risedronato não teve efeito na incidência de fratura de fêmur. No entanto, a maioria das mulheres desse grupo (58%) foi recrutada exclusivamente com base nos fatores clínicos de risco e apenas 16% por cento foram recrutadas com base na baixa densidade mineral óssea no colo do fêmur. Isso talvez explique o resultado.. Entre as 941 mulheres dessa faixa etária 	<p>Eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Na análise de todas as mulheres a proporção daquelas que tiveram algum evento adverso, que tinha evento adverso grave ou que abandonaram o estudo devido aos eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos. <ul style="list-style-type: none"> ○ A incidência de eventos adversos envolvendo o trato gastrointestinal também foi similar entre os grupos. ○ De acordo com os autores, mulheres que descontinuaram o tratamento podem ser aquelas com maior risco de fratura, uma vez que eram mais velhas, mais magras e mais propensas a fumar do que aquelas que completaram o tratamento. A interrupção do tratamento poderia limitar a magnitude do efeito do medicamento por diminuição da exposição do grupo tratado à droga em estudo. ○ De acordo com os autores, as razões para a interrupção de tratamento e os efeitos adversos associados à descontinuação foram semelhantes nos dois grupos, sugerindo que a pobre tolerabilidade à droga não foi um fator na interrupção do tratamento. <p>Limitações do estudo e observações</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Os autores concluíram que o tratamento com o risedronato reduz o risco de fratura de fêmur em mulheres com osteoporose, definidas como uma baixa densidade mineral óssea no colo do fêmur, mas não é mais eficaz do que o cálcio e a vitamina D sozinhos em mulheres identificadas primariamente com base em fatores de risco clínicos para fraturas de fêmur. ○ Mulheres com a doença mais avançada (evidenciadas por uma baixa densidade mineral óssea no colo do fêmur e uma história de fraturas vertebral) podem ser mais beneficiadas pelo tratamento com risedronato. ○ A incidência observada de fratura de fêmur atribuída ao grupo placebo

<p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A duração do seguimento foi similar entre os grupos (média de 2.3 anos), bem como a duração do uso do medicamento (média de 2.0 anos). ○ Não há descrição da periodicidade e forma de acompanhamento. 	<p>com baixa DMO (T-score -2,5 ou menos), a incidência de fratura de fêmur foi de 7.2% no grupo risedronato e 9.7% no grupo placebo (P=0.37).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Outros estudos que tem mostrado que o fato de selecionar pacientes com base na baixa medida de DMO beneficia o tratamento farmacológico (Kanis, 2001). ○ Entre as mulheres dessa faixa etária com um ou mais fatores de risco para fratura de fêmur, a incidência foi de 4.2 % no grupo risedronato e 5.1 % RR 0.8 (IC 0.6–1.2; P = 0.35). 	<p>(3,2% durante os três anos de estudo) foi superior ao relatado na literatura (incidência anual de 0,6 para 0,8%) em mulheres não selecionadas e não tratadas da mesma idade. Segundo os autores, isso indica que o critério de seleção de baixa densidade mineral óssea no colo do fêmur teve sucesso na identificação de mulheres com risco aumentado de fratura de fêmur.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Este estudo tem o seu resultado comprometido devido ao grande número de perdas. Além disso, não foi referido o método de randomização e também como foi mantido o cegamento e controle das co-intervenções. ○ Este estudo não traz informações sobre o efeito do risedronato em população pós-menopausa mais jovem, que seria também de interesse para a análise de decisão. Além de selecionar mulheres com 70 anos ou mais, que tem maior risco de fratura segundo a literatura, também selecionou mulheres com um T-score muito baixo, o que soma ao aumento do risco de fratura. O resultado desse estudo não pode ser estendido para mulheres mais jovens ou da mesma idade com T-score mais alto. ○ Além da limitação em relação à amostra já discutida acima, este estudo possui limitações muito importantes em relação à sua qualidade metodológica, o que compromete a sua validade interna. Entre essas limitações cita-se a falta de relato sobre qual o método de randomização utilizado, o que é fundamental neste tipo de estudo, pois dependendo do método pode ter ocorrido vieses. Outro dado que não foi explicitado de forma clara foi a forma como o grupos e os avaliadores foram mantidos "cegos". ○ O fato de este estudo ter sido patrocinado por indústria farmacêutica deixa brechas para dúvidas em relação à confiabilidade dos seus resultados
--	---	--

RANELATO DE ESTRÔNCIO I

Referência	Objetivos do estudo	Desenho do estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
	<p>Objetivo da análise:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar o benefício do uso de antiosteoporóticos na prevenção de fraturas de fêmur em mulheres na pós-menopausa 	<p>Avaliar Desenho do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaios Clínicos Randomizados controlados, duplo-cegos. ○ Método de randomização detalhado. ○ Descrição do processo de cegamento realizado no estudo. ○ Local de realização do estudo. ○ Referência sobre protocolo do estudo <p>Avaliar caracterização da população</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mulheres na pós-menopausa. ○ Tamanho da amostra e onde foram recrutados os participantes. ○ Idade média dos pacientes. ○ Tempo de acompanhamento. ○ Apresentação da tabela pós-randomização, onde deve constar fatores prognósticos para fratura de fêmur (conforme protocolo) <p>Avaliar desfechos de interesse para a análise de decisão</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Desfecho primário: fratura de fêmur. ○ Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica (radiológicos). ○ Desfechos secundários: ocorrência de eventos adversos, adesão e aderência ao tratamento. ○ Estudos que apresentem fratura de fêmur como desfecho secundário serão avaliados. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar se houve 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; os sítios de fraturas prévias e presença de comorbidades. 	
<p>Reginster, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism . 2005; 90(5):2816–22</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar a efetividade do Ranelato de estrôncio na prevenção de fraturas não vertebral em mulheres na pós-menopausa com osteoporose e avaliar a sua tolerância. ○ Este estudo foi selecionado por avaliar como desfecho secundário a eficácia na prevenção da fratura de fêmur e os eventos adversos 	<p>Desenho dos estudos</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaio Clínico randomizado placebo controlado, duplo-cego. ○ Multicêntrico - 75 centros (ambulatoriais) em 11 países europeus e na Austrália. ○ Não foi descrito o método de randomização. ○ Não há descrição dos recursos utilizados para manutenção do cegamento. ○ Há referência sobre o protocolo do estudo, porém sem muitos detalhes. <p>Caracterização da população</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 5091 mulheres na pós-menopausa acompanhadas em ambulatórios de 75 centros foram randomizadas. ○ 1997 pacientes (39%), configurados como subgrupo de risco tinha pelo menos 74 anos e apresentava $DMO \leq -3 DP$. ○ Média de idade foi de 77 anos e no subgrupo de alto risco a média de idade foi de 80 anos. ○ Foi apresentada a tabela pós-randomização <p>Desfechos</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ O desfecho primário foi a incidência de fratura não vertebral ○ Entre os desfechos secundários estavam a fratura de fratura de fêmur e a ocorrência de eventos adversos. Esses são os desfechos de interesse para a análise de decisão. ○ As fraturas não-vertebrais foram relatadas pelos investigadores com base na 	<p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mulheres com densidade mineral óssea (DMO) do colo femoral de 0,600 g/cm² ou menos, correspondendo a um T score $\leq -2,5 DP$ e acordo com (D. O. Slosman). ○ Mulheres acima de 74 anos ou mais de idade ou com idade entre 70 e 74 anos, mas com um fator de risco adicional para fratura (considerados pelos autores como: história de fratura osteoporótica após a menopausa, quedas frequentes, uma história materna de fraturas osteoporóticas do fêmur, coluna, ou punho, ou residentes em uma Instituição de longa permanência para idosos). ○ Não há informação se houve tendência de se selecionar as mulheres previamente no estudo FIRST – que fez a normalização de cálcio e Vit. D <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mulheres com doenças que interferem no metabolismo ósseo ou uso de antiosteoporóticos (bifosfonatos dose 	

		<p>apresentação de documentação escrita (radiografias, relatórios radiológicos, cópia de prontuário, formulário de atendimento de emergência, etc). Apenas as fraturas documentadas foram incluídas na análise estatística.</p> <ul style="list-style-type: none">○ A medida de DMO foi realizada por <i>dual energy x-ray absorptiometry</i> no início do estudo e a cada 6 meses no sítio femoral proximal. Todos foram analisados centralmente.○ Amostras de sangue e urina foram coletadas no início do estudo, após 3 e 6 meses e posteriormente a cada 6 meses e analisadas centralmente. Os testes bioquímicos foram realizados por meio de métodos padrão.	<p>superior a superior a 14 no ano anterior; estrógenos, calcitonina, fluoreto de sais, calcitriol, ou 1 - vitamina D tomados por mais de 1 mês, durante o 6 meses anteriores).</p>
--	--	---	---

Análise da tabela pós-randomização	Esquema de tratamento	Aspectos éticos	Tipo de análise
<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar a tabela pós-randomização, observando se foram apresentados os fatores prognósticos mais relevantes, quais sejam: função neuromuscular, função visual, DMO, idade, história de fratura prévia, uso de certos medicamentos (ansiolíticos, benzodiazepínicos), história materna de fratura de fêmur, entre outros. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Descrição das intervenções, posologia, tempo de tratamento. ○ Descrição detalhada das co-intervenções (exemplo, vitamina D e cálcio e outros medicamentos). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Controle externo. ○ Explicitou conflitos de interesse? ○ Explicitou as fontes de financiamento? ○ Explicitou se houve necessidade de interromper o estudo e o motivo para isso? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos estudados. ○ Intervalo de confiança; P valor; testes estatísticos. ○ Verificar se houve análise estatística por intenção de tratar. ○ Verificar se houve planejamento de análise de subgrupo. ○ Verificar se apresentou informações relacionadas ao poder estatístico do estudo.
<ul style="list-style-type: none"> ○ As variáveis apresentadas na tabela de randomização foram apenas: idade, tempo desde a menopausa, história de fratura osteoporótica vertebral ou não vertebral e medida de DMO (do colo femoral, vértebras dorsal e fêmur total). Segundo autores não houve diferenças significantes dessas variáveis entre os grupos e no grupo analisado por ITT. ○ No subgrupo classificado como de alto risco para fratura também, segundo autores, não houve diferenças significantes entre as características no início do estudo entre o grupo placebo e de tratamento. ○ Não foram considerados outros fatores de risco ou prognósticos para ocorrência de fratura. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antes da inclusão no estudo, os pacientes foram submetidos a um tratamento (run-in) para normalização dos níveis de cálcio e vitamina D, que teve duração de 2 a 6 semanas a depender da deficiência de cada paciente. Esta normatização foi realizada por um estudo chamado FIRST - Fracture International Run-in for Strontium ranelate Trial, que foi conduzido para normatizar os níveis de cálcio e Vit. D para a entrada desses pacientes em dois estudos subsequentes o TROPOS e o SORTI - Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study) ○ Após esse período, as mulheres foram alocadas aleatoriamente para receber 2g/d de ranelato de estrôncio em pó ou placebo por 5 anos. Os sujeitos puderam optar por uma dose diária ao deitar (escolha de 90%) ou por dose fracionada em 2x /dia antes do café da manhã e antes de deitar. ○ As mulheres também receberam suplementação de cálcio e vitamina D durante todo o período do estudo. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ O estudo foi financiado pelo laboratório Servier, que possui apresentação comercial do ranelato de estrôncio, o que mostra que neste estudo há conflito de interesse. ○ Um programa de controle de qualidade, incluindo medidas seriais da coluna vertebral e controles de qualidade diária, foi realizado durante todo o estudo. ○ O estudo foi conduzido no tempo estabelecido pelo protocolo. Não houve necessidade de interrupção 	<ul style="list-style-type: none"> ○ A segurança foi estudada em pacientes que receberam pelo menos um sachet (apresentação em pó) do tratamento. ○ A eficácia na prevenção de fratura foi analisada por intenção de tratar (que foi a principal análise estatística). A intenção de tratar foi aplicada para os pacientes randomizados que tomaram pelo menos um sachet de tratamento e com pelo menos uma avaliação após início do estudo, da ocorrência de fratura não vertebral (ou seja, a primeira avaliação com 3 meses do estudo). ○ Um subgrupo <i>post hoc</i> de elevado risco de fratura de fêmur foi analisado para completar os dados de eficácia do medicamento no sítio do fêmur. Este subgrupo foi definido pela idade de 74 anos ou mais (foi considerado que a incidência de fratura do fêmur aumenta exponencialmente depois de 74 anos), a medida de DMO de colo femoral de - 3 DP que corresponde a um a T-score de -2.4 DP de acordo com os critérios da OMS. ○ A incidência de pacientes com fraturas não-vertebral foi estimada de acordo com o método de Kaplan-Meier e um modelo de Cox foi usado para comparar os grupos e estimar o risco relativo e seu intervalo de confiança de 95%. ○ Ajustes Simultâneos para co-variáveis influentes foram conduzidos sobre a idade, a DMO do colo femoral, o índice de massa corporal, e o país; o erro tipo 2 foi fixado em 5%.

Resultados		Eventos adversos, limitações do estudo e observações
<p>Avaliar as perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mecanismos adotados para evitar perdas. o Percentual de perdas. o Número de participantes acompanhadas até o final do estudo. o Descrição do motivo das perdas. o Pacientes foram excluídos do estudo após a randomização? Por quê? o No caso de óbito, apresentou as causas. <p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> o Descrição detalhada da forma de acompanhamento. o Período de acompanhamento adequado para avaliação do desfecho? 	<p>Desfechos de interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> o Dados sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur (medida de risco, intervalo de confiança). o Taxas observadas de adesão e aderência ao tratamento. o Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. o Efeito das co-intervenções no desfecho primário, se for o caso. o Foi realizada análise de subgrupo? Quais as variáveis consideradas nestas análises? Alterou significativamente os resultados? Há relato se o número de participantes em cada subgrupo permite significância estatística? o Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica. 	<ul style="list-style-type: none"> o Explicitou os eventos adversos mais frequentes e mais graves? o Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. o Avaliar implicações dos eventos adversos na segurança do pacientes, adesão e aderência, etc. <p>Foram apresentadas informações referentes à dificuldades e limitações do estudo?</p>
<p>Perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> o Das 5091 pacientes inicialmente recrutadas e randomizadas, apenas 3320 completaram os três anos de seguimento (uma perda de 1771 pacientes ou 45%). Destas perdas, 1587 foram saídas do estudo, 25 perdas de seguimento, 62 exclusões após a randomização inicial devido a não ingestão de nenhuma dose do medicamento, posteriormente foram excluídos mais 97 pacientes devido a não avaliação das fraturas não-vertebral após no mínimo 3 meses de estudo. Não há relatos do que aconteceu com esses pacientes (principalmente as 1587 abandonos, não foi referido nenhuma informação em relação a ocorrência de mortes e motivos. Também não foi justificado a escolhas dos critérios acima para excluir os pacientes da análise após a randomização. o A “análise por intenção de tratar” foi realizada para 4932 (97%) dos pacientes. o Foi relatado que não houve predominância de diferença de perdas entre os grupos. <p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> o A análise do desfecho primário foi realizada após o último paciente completar 3 anos de seguimento. o Os pacientes foram acompanhados a cada 3 meses nos 6 primeiros meses e, posteriormente a cada 6 meses. 	<p>Desfechos de interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> o Na análise por intenção de tratar, o ranelato de estrôncio foi associado com uma redução de 16% de fraturas não-vertebral por um período de seguimento de três anos (RR 0,84, IC 0,702 -0,995, p 0,04). o O risco da ocorrência de fratura de fêmur na população analisada por intenção de tratar foi reduzido em 15%, porém sem significância estatística, os autores referiram que o estudo não foi desenhado para esse parâmetro. o Na análise <i>post hoc</i> do subgrupo com alto risco de fratura o tratamento foi associado com uma redução no risco de fratura de fêmur de 36% (RR 0,64. IC 0,412 - 0,997, p 0,046). o A média de duração da ingestão do tratamento foi de 906±471 correspondendo a uma média global de aderência de 82% . o No subgrupo de alto risco a média de idade foi de 80 anos e a média de duração da ingestão do tratamento foi de 838±485 correspondendo a uma média global de aderência de 80% . 	<p>Eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Foi relatado que o tratamento foi bem tolerado, a incidência de eventos adversos foi bem balanceada entre os dois grupos (87,9% no grupo de tratamento X 88,9 no grupo controle, bem com os eventos adversos graves (24,7% vs 24,4%) e com saída do estudo devido aos EAS de 24,4 no grupo do ranelato vs 21,6 no controle. o Náuseas (7,2% vs 4,4%, diarreia (6,7% vs 5,0%, cefaléia (3,4% vs 2,4) e dermatite e eczema (5,5 % vs 4,1%). Foram notificados com mais ocorrência no grupo tomando o ranelato no primeiros 3 meses, posteriormente não houve diferença na ocorrência de náuseas e diarreia entre os grupos. Sintomas gastrointestinal foram comparáveis entre os grupos. o Houve uma leve diminuição do cálcio e um leve aumento do fósforo sanguíneo em ambos os grupos, mas um pouco mais acentuado no grupo do ranelato. Também houve um ligeiro declínio do PTH sérico em ambos os grupos, sendo mais acentuado no grupo do Ranelato de estrôncio. As mudanças no cálcio, fósforo e PTH não tiveram consequências clínicas. <p>Limitações e observações:</p> <ul style="list-style-type: none"> o A tabela pós randomização foi muito reduzida, deixando de realizar uma comparação mais detalhada, entre os grupos, de vários fatores prognósticos relevantes. o Não há relato sobre o método de randomização. o A eficácia do medicamento fica condicionada a necessidade de correção dos níveis de cálcio e Vit D. o Há possibilidade de conflitos de interesse. o As perdas não foram detalhadas.

		<ul style="list-style-type: none">o A análise de intenção de tratar não foi realizada com todos os pacientes pós randomização.o Houve exclusão pós-randomização.o O estudo não foi desenhado para análise de sítios individualmente, portanto não tem poder em relação à análise de risco de fratura do fêmur.o A análise de subgrupo limitou-se a pacientes com idade acima de 74 com fatores de risco adicional, o que limita a sua validade externa.
--	--	--

RANELATO DE ESTRÔNCIO II

Análise do estudo que apresentou os resultados de 5 anos do TROPOS - Register et AL. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral fractures in

Resultado		Eventos adversos, limitações do estudo e observações
<p>Avaliar as perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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, apresentou as causas. <p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Descrição detalhada da forma de 	<p>Desfechos de interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dados sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur (medida de risco, intervalo de confiança). ○ Taxas observadas de adesão e aderência ao tratamento. ○ Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. ○ Efeito das co-intervenções no desfecho primário, se for o caso. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Explicitou os eventos adversos mais frequentes e mais graves? ○ Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. ○ Avaliar implicações dos eventos adversos na segurança do pacientes, adesão e aderência, etc. ○ Foram apresentadas informações referentes à dificuldades e limitações do estudo?

postmenopausal osteoporosis: results of a Five-years, randomized placebo-controlled Trial. Arthritis Rheumatism. 2008; 58(6). P 1687-95. As informações relacionadas à população, metodologia e análise estatística estão descritos no estudo apresentado anteriormente, portanto o quadro abaixo apresentará a análise apenas dos resultados

<p>acompanhamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Período de acompanhamento adequado para avaliação do desfecho? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Foi realizada análise de subgrupo? Quais as variáveis consideradas nestas análises? Alterou significativamente os resultados? Há relato se o número de participantes em cada subgrupo permite significância estatística? ○ Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica. 	
<p>Perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Das 5091 pacientes inicialmente recrutadas e randomizadas, apenas 2714 completaram os cinco anos de seguimento (uma perda de 2377 pacientes) ○ A “análise por intenção de tratar” foi realizada por 4935 (97%) pacientes. ○ Foi relatado que não houve predominância de diferença de perdas entre os grupos. E também não houve grandes diferenças dos motivos observados nos três anos e nos 5 anos de seguimento. <p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A análise do desfecho primário foi realizada após o último paciente completar 5 anos de seguimento. ○ Os pacientes foram acompanhados a cada 3 meses nos 6 primeiros meses e, posteriormente a cada 6 meses. 	<p>Desfechos de interesse após 5 anos</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Na análise por intenção de tratar, o relato de estrôncio foi associado com uma redução de 15% de fraturas não-vertebral por um período de seguimento de três anos (RR 0,85, IC 0,73 -0,99 p 0,032). ○ Na análise <i>post hoc</i> do subgrupo com alto risco de fratura o tratamento foi associado com uma redução no risco de fratura de fêmur de 43% (RR 0,57. IC 0,33 - 0,97, p 0,036). 	<p>Eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Foi relatado que o tratamento foi bem tolerado, a incidência de eventos adversos foi bem balanceada entre os dois grupos (95,3% no grupo de tratamento X 94,9 no grupo controle. ○ A incidência de eventos adversos graves foi de 30,9% no grupo do ranelato e de 30,0% no controle. ○ Náuseas (7,8% vs 4,8%, diarreia (7,2% vs 5,45%, cefaléia (3,6% vs 2,7) e dermatite(2,3 % vs 2,0%). e eczema (2,0 % vs 1,5%), foram mais frequentes no grupo ranelato que no placebo. ○ Os novos casos de cada sintoma nos 2 anos finais foi bem balanceado entre os dois grupos. <p>Limitações e observações:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A tabela pós randomização é muito reduzida, deixando de realizar uma comparação mais detalhada, entre os grupos, de vários fatores prognósticos relevantes. ○ Não há relato sobre o método de randomização. ○ A eficácia do medicamento fica condicionada a necessidade de correção dos níveis de cálcio e Vit D. ○ Há conflito de interesse. ○ As perdas não foram detalhadas. ○ A análise de intenção de tratamento não foi realizada com todos os pacientes pós randomização.; ○ Houve exclusão pós-randomização. ○ O estudo não foi desenhado para análise de sítios individualmente, portanto não tem poder em relação à análise de risco de fratura do fêmur. ○ A análise de subgrupo limitou-se a pacientes com idade acima de 70 anos ou entre 70-74 com fatores de risco adicional. Portanto este estudo não pode ser incluindo na análise de decisão proposta.

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO

Referência	Objetivos do estudo	Desenho do estudo	Critérios de inclusão e exclusão
	<ul style="list-style-type: none"> o Objetivo da análise: Avaliar novas evidências do benefício do uso de do Cálcio e Vitamina D na prevenção primária de fraturas de fêmur em mulheres na pós-menopausa 	<p>Avaliar Desenho do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> o Ensaios Clínicos Randomizados controlados, duplo-cegos. o Método de randomização detalhado. o Descrição do processo de cegamento realizado no estudo. o Local de realização do estudo. o Referência sobre protocolo do estudo <p>Avaliar caracterização da população</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mulheres na pós-menopausa. o Tamanho da amostra e onde foram recrutados os participantes. o Idade média dos pacientes. o Tempo de acompanhamento. o Apresentação da tabela pós-randomização, onde deve constar fatores prognósticos para fratura de fêmur (conforme protocolo) <p>Avaliar desfechos de interesse para a análise de decisão</p> <ul style="list-style-type: none"> o Desfecho primário: fratura de fêmur. o Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica (radiológicos). o Desfechos secundários: ocorrência de eventos adversos, adesão e aderência ao tratamento. o Estudos que apresentem fratura de fêmur como desfecho secundário serão avaliados. 	<ul style="list-style-type: none"> o Avaliar se houve descrição clara dos critérios de inclusão e exclusão adotados. o 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; os sítios de fraturas prévias e presença de comorbidades.
<p>Dennis. et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.</p>	<ul style="list-style-type: none"> o Avaliar os efeitos do ácido zoledrônico no risco de fratura durante um período de 3 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> o Ensaio clínico randomizado, multicêntrico internacional, duplo cego, placebo controlado de mulheres na pós- menopausa . 3889 foram randomizadas para receberem uma dose simples de 5mg de ácido zoledrônico em 15 minutos de infusão no início do estudo, após 12 meses e após 24 meses , e 3876 foram alocadas para receberem placebo. o Tipo de randomização - de fevereiro de 2002 a junho de 2003, os pacientes foram randomizados pelo método de randomização permutada em blocos por estrato. A última visita de acompanhamento ocorreu em 15 de junho de 2006 o Os pacientes foram alocados em dois estratos com base no uso ou não de antiosteoporóticos. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrato 1 - pacientes sem uso de antiosteoporótico no momento da randomização. ▪ Estrato 2 - pacientes que estavam tomando algum antiosteoporótico permitido no estudo no momento da randomização, quais sejam - terapia hormonal, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifeno, dehydroepiandrosterone, ipriflavone, and medroxyprogesterone. o O desfecho primário - nova fratura vertebral (em pacientes do estrato 1) e fratura de fêmur em todos pacientes (estrato 1 e 2) o Os desfechos secundários são – alguma fratura não-vertebral, alguma fratura clínica e alguma fratura vertebral clínica, segurança, mudança na densidade mineral óssea do femur, do colo femoral e da coluna lmbar, mudanças nos marcadores de turnover ósseo (telopeptideo-C sérico do colágeno tipo I e fosfatase alcalina ósso-específica e peptideo N-terminal do colágeno tipo I) e (esses últimos desfechos não serão descritos 	<p>Inclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mulheres na pós-menopausa com idade entre 65 e 89 anos que tinham DMO -2,5 DP ou menos medida no colo femoral, com ou sem evidencia de possuir fratura vertebral, ou com um T-score de -1,5 DP ou menos, com evidencia radiológica de pelo menos duas fraturas vertebrais leve ou uma fratura vertebral moderada. o Foi permitido o uso prévio de bifosfonados contanto que houvesse um período do Washout adequado - a depender do tempo do uso prévio (ex. Uso por mais de 48 semanas foi requerido 2 anos de washout). o Foram admitidas para o estudo mulheres em uso de outros antiosteoporóticos (no início do estudo e durante o seguimento) <p>Exclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> o Algum uso prévio de hormônio paradiroidiano ou sodium fluoride, uso de esteróides anaeróbicos ou hormônio do crescimento até 6 meses antes de iniciar o estudo ou corticosteróide oral ou venoso antes de 12 meses do início do estudo e

		<p>detalhadamente nos resultados por não serem de interesse para o objetivo proposto no protocolo de avaliação desse estudo)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ O relato de fratura não vertebral requereu confirmação pelo centro coordenador da Universidade de São Francisco. ○ A medida da DMO por DEXA do fêmur foi realizada no início do estudo com 6, 12 e 24 meses. ○ Todos os investigadores que realizaram a avaliação do desfecho eram cegados em relação a qual grupo pertenciam os pacientes.. ○ As radiografias da coluna lateral foram obtidas no início do estudo e nos meses 12,24 e 36 ou a qualquer momento em no caso de nova fratura vertebral (pacientes do estrato 1) e no início e com 36 meses ou na ocorrência do desfecho para pacientes do estrato 2. ○ Os investigadores e coordenadores não sabiam sobre qual grupo de estudos que os pacientes pertenciam quanto ao resultado das imagens realizadas no seguimento. ○ A segurança foi avaliada através do relato de todos os eventos adversos, eventos adversos graves e por exame físico, regular medição dos sinais vitais, e regular acompanhamento dos valores hematológicos, bioquímicos e , urinários. Os eventos adversos foram categorizados de acordo com os códigos usados no <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA). ○ Foi realizado um Julgamento ou revisão por peritos para as várias categorias de eventos adversos, incluindo eventos oculares, osteonecrose da mandíbula, hipocalcemia, eventos renais, cicatrização incompleta de fratura, eventos cardiovasculares, osteonecrose e fêmur e joelho e morte 	<p>uso prévio de ranelato de estrôncio.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes com nível sérico de mais de 2,75 mmol por litro ou menos que 2,0.pacientes com <i>clearance</i> de creatinina de menos que 30,0 ml por minuto em duas medidas ou pacientes com +2 proteínas na urina sem evidencia de contaminação ou bacteriúria.
--	--	---	--

Análise da tabela pós-randomização	Esquema de tratamento	Aspectos éticos	Tipo de análise
<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar a tabela pós-randomização, observando se foram apresentados os fatores prognósticos mais relevantes, quais sejam: função neuromuscular, função visual, DMO, idade, história de fratura prévia, uso de certos medicamentos (ansiolíticos, benzodiazepínicos), história materna de fratura de fêmur, entre outros. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Descrição das intervenções, posologia, tempo de tratamento. ○ Descrição detalhada das co-intervenções (exemplo, vitamina D e cálcio e outros medicamentos). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Controle externo. ○ Explicitou conflitos de interesse? ○ Explicitou as fontes de financiamento? ○ Explicitou se houve necessidade de interromper o estudo e o motivo para isso? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos estudados. ○ Intervalo de confiança; P valor; testes estatísticos. ○ Verificar se houve análise estatística por intenção de tratar. ○ Verificar se houve planejamento de análise de subgrupo. ○ Verificar se apresentou informações relacionadas ao poder estatístico do estudo.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Apresentado tabela pós-randomização com os seguintes fatores prognósticos: idade, índice de massa corporal, região de habitação (leste europeu, oeste europeu, América do norte, América do sul, Ásia), T-score de colo femoral, DMO (em g/cm³), existência de fratura vertebral, uso prévio de medicamentos (antiosteoporóticos). ○ Não foram considerados outros fatores prognósticos importantes. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Infusão anual de 5mg de ácido zoledrônico por 3 anos em infusão de 15 minutos (dia 0, em 12 meses e em 24 meses). Em adição todos os pacientes receberam complementação de cálcio oral diária de 1000 a 1500 mg e vitamina D de 400 a 1200 UI. ○ Os pacientes foram monitorados por 3 anos com telefonemas trimestrais e visitas clínicas nos meses 6, 12, 24 e 36. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ O estudo foi patrocinado pela Novartis Pharma. ○ O estudo foi designado em conjuntamente por membros de um comitê diretivo e do patrocinador. O patrocinador teve a responsabilidade pela coleta dos dados e do controle da qualidade. Uma agenda de monitorização dos dados e segurança independentes reuniam-se a cada meio ano para supervisionar a condução do estudo e segurança dos pacientes ○ Uma cópia do Baco de dados do estudo era periodicamente transferida para a Universidade da Califórnia - USCF ○ As análises para publicação do estudo foram de responsabilidade conjuntas dos representantes do patrocinador e dos pesquisadores da UCSF. ○ As análises dos dados originais foram executadas pelo patrocinador, mas foram independentemente confirmadas pelos pesquisadores da UCSF. ○ foi monitorizada de forma central e se perda de DMO do fêmur total de um paciente excedeu 8% em 1 ano ou 10% em 2 anos, o sítio foi notificado, e o paciente aconselhou quanto ao uso de outras opções alternativas de tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> ○ A análise de eficácia foi por intenção de tratar - incluiu todos os pacientes que tinham sido randomizados (intenção de tratar), com exceção de 29 pacientes originários de um centro que encerrou a sua participação durante o estudo. ○ Os pacientes que receberam pelo menos uma infusão do medicamento foram incluídos na análise de segurança. ○ O plano para a análise de dados, que foi desenvolvido antes do cegamento, pré-especificou todas as análises estatísticas. ○ A incidência de eventos adversos foi comparadas com o uso do teste exato de fisher. ○ Uma análise interina dos dois desfechos primários foi conduzida para os dados e segurança. ○ Os níveis finais de significância foram ajustados de acordo com o valor de P = 0.0496 para fratura vertebral e P = 0.0406 para fratura de fêmur. Para todos os outros testes o valor de P de 0.05 ou menos foi considerado para indicar a significância estatística. <p>O estudo tinha um poder de 90% (com possibilidade de erro de 0.05) para detectar uma redução de 50% de fratura vertebral morfológica no grupo tratado , assumindo uma incidência anual de 1.9% no grupo placebo, com 2252 pacientes no estrato 1 (número originalmente projetado).</p> <p>Com 7400 pacientes, o teste de log-rank tinha um poder de 90% para detectar uma redução de 50% na incidência de fratura de fêmur, assumindo uma razão de 1.8% para o grupo placebo.</p>

Resultados		Eventos adversos, limitações e observações
<p>Avaliar as perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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, apresentou as causas. <p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Descrição detalhada da forma de acompanhamento. ○ Período de acompanhamento adequado para avaliação do desfecho? 	<p>Desfechos de interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dados sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur (medida de risco e intervalo de confiança). ○ Taxas observadas de adesão e aderência ao tratamento. ○ Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. ○ 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? Há relato se o número de participantes em cada subgrupo permite significância estatística? ○ Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Explicitou os eventos adversos mais freqüentes e mais graves? ○ Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. ○ Avaliar implicações dos eventos adversos na segurança dos pacientes, adesão e aderência, etc. <p>Foram apresentadas informações referentes à dificuldades e limitações do estudo?</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Foi apresentada esquema de seleção, exclusão e inclusão das participantes e perdas ao longo do estudo. ○ Um total de 7765 mulheres foram randomizadas - 3889 para receber ácido zoledrônico e 3876 para receber o placebo. A análise de eficácia incluiu 7736 pacientes (99.6%) e a análise de segurança incluiu 7714 pacientes (99.3%) ○ A média de idade foi de 73 anos com aproximadamente metade das mulheres provenientes da Europa e a outra metade da América do norte, da América do Sul e da Ásia. ○ Os pacientes foram acompanhados por 3 anos. A conclusão de seguimento foi definida como recebimento de uma infusão no início do estudo e colaboração nas visitas. ○ Um total de 6517 (84%) pacientes foi acompanhado até o final do estudo. Um total de 6260 pacientes (81%) receberam as três doses. ○ As principais razões para os pacientes nos dois grupos estudados não completarem o acompanhamento foram os eventos adversos, a desistência do consentimento, a perda do acompanhamento, e a morte. ○ 29 pacientes (14 no grupo do ácido zoledrônico - 15 no grupo placebo) foram excluídos de todas as análises, porque a participação do seu 	<ul style="list-style-type: none"> ○ A incidência de três anos de fratura vertebral morfológica foi de 10.9% (envolvendo 310 mulheres) no grupo placebo versus 3.3% (92 mulheres) no grupo de tratamento, uma redução de 70% (RR de 0.30; IC 0.24 a 0.38). A redução foi similar após 1 e 2 anos (60% e 71%, respectivamente). ○ A incidência de fratura do fêmur foi de 2.5% (88 mulheres no grupo placebo) e 1.4% (52 mulheres) no grupo de tratamento, Ou seja, houve uma redução do risco de 	<p>Eventos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Os cinco sintomas mais relatados que ocorreram três dias após a infusão da droga (sintomas pós-dose) em estudo foram: pirexia, sintomas semelhantes ao da influenza, mialgia, cefaléia e artralgia. Esses sintomas foram analisados individualmente e agrupados.. ○ A freqüência desses sintomas foi significativamente maior no grupo de ácido zoledrônico do que no grupo placebo, mas o número de sintomas diminuiu substancialmente após infusões subsequentes. ○ Outros sintomas menos comuns incluindo calafrios, náuseas, dor óssea e dor nas costas, foram relatados com maior freqüência no grupo do ácido zoledrônico, porém foram geralmente referidos como leves a moderados e resolveram dentro de 3 dias. ○ Um total de 559 pacientes submetem-se a um eletrocardiograma antes da infusão e com 9 a 11 dias após a infusão da droga. ○ Pacientes que estavam tomando medicações associadas ao prolongamento do intervalo QT foram excluídas deste sub-estudo. ○ O número de pacientes que tiveram arritmias no grupo do ácido zoledrônico foi de (266 pacientes, ou 6,9%) significativamente mais elevado do que no grupo placebo (203 pacientes, ou 5,3%; P = 0,003). ○ Fibrilação atrial grave foi mais comum entre pacientes tomando o medicamento. Um total de 50 pacientes no grupo do ácido zoledrônico tiveram Fibrilação atrial séria (1,3%), quando

<p>centro de recrutamento foi encerrada, devido a questões relacionadas com a confiabilidade de dados.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 22 pacientes nos dois grupos que não receberam o medicamento no início do estudo foram excluídos da análise de segurança, mas foram incluídos na análise de eficácia. ○ O seguimento devido a um evento adverso não diferiu significativamente entre os dois grupos ○ O estudo não faz nenhum relato de perdas por mortes e a causa das mesmas. Não há relato de mecanismos adotados para evitar perdas. 	<p>ocorrência de fratura de fêmur no grupo do ácido zoledrônico de 41% (HR, 0.59; IC, 0.42 a 0.83)</p>	<p>comparados com 20 pacientes (0,5%) do grupo placebo (P <0,001).</p> <p>Limitações e observações</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Foi referido como vantagem desse medicamento o regime de infusão anual, que contribui para uma melhor aderência ao tratamento, o que influencia na efetividade do tratamento anti-fratura ○ Há que se atentar para os eventos adversos relacionados a esse medicamento em especial a ocorrência de fibrilação atrial. ○ O fato de se aceitar o uso de outros antiosteoporóticos pode mascarar o resultado do medicamento
---	---	---

Cálcio e Vitamina D

Referência	Objetivos do estudo	Desenho do estudo	Critérios de inclusão e exclusão
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Objetivo da análise: Avaliar novas evidências do benefício do uso de do Cálcio e Vitamina D na prevenção primária de fraturas de fêmur em mulheres na pós-menopausa 	<p>Avaliar Desenho do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaios Clínicos Randomizados controlados, duplo-cegos. ○ Método de randomização detalhado. ○ Descrição do processo de cegamento realizado no estudo. ○ Local de realização do estudo. ○ Referência sobre protocolo do estudo <p>Avaliar caracterização da população</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mulheres na pós-menopausa. ○ Tamanho da amostra e onde foram recrutados os participantes. ○ Idade média dos pacientes. ○ Tempo de acompanhamento. ○ Apresentação da tabela pós-randomização, onde deve constar fatores prognósticos para fratura de fêmur (conforme protocolo) <p>Avaliar desfechos de interesse para a análise de decisão</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Desfecho primário: fratura de fêmur. ○ Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica (radiológicos). ○ Desfechos secundários: ocorrência de eventos adversos, adesão e aderência ao tratamento. ○ Estudos que apresentem fratura de fêmur como desfecho secundário serão avaliados. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar se houve 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; os sítios de fraturas prévias e presença de comorbidades.
<p>Jackson, et al Calcium plus Vitamin D Supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med, 2007 Feb, 354 (7):p 669 – 83.</p>	<p>Objetivos do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar o efeito da suplementação de Cálcio e Vitamina D na diminuição do risco à fratura de fêmur e, secundariamente, de fraturas em 	<p>Desenho do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensaio Clínico Randomizado controlado por placebo, duplo-cego ○ A randomização foi realizada por processo de blocagem-permutada estratificado de acordo com centro clínico e idade; ○ Não foi detalhado o processo de cegamento, entretanto como se trata de intervenção medicamentosa por via oral (comprimido), não demanda cuidados especiais para garantir o cegamento, além do usual. ○ Estudo realizado em paralelo com dois grandes estudos: WHI Dietary Modification trial e WHI Hormone Therapy trials. Foram alocadas participantes entre 1995 e 2000 e o estudo foi conduzido até março de 2005. ○ O protocolo do estudo não foi detalhado. <p>Caracterização da população</p>	<p>Inclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Foram incluídas mulheres com idade entre 50 e 79 anos, que não tivesse evidências de condição médica associada com preditor de sobrevida de menos de 3 anos e sem risco para segurança, aderência ou retenção (não ficou claro para mim!) ○ Permitiu-se a inclusão de mulheres que fizessem uso de suplemento de Cálcio e Vit D, de bifosfonatos, calcitonina; estrógeno (com ou sem progestina) conforme a alocação no estudo sobre TRH; assim como o uso independente de hormonioterapia ou

	<p>geral, em mulheres na pós-menopausa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> o 36.282 mulheres com idade entre 50 e 79 anos (idade compatível com a pós-menopausa) que participavam de dois mega trials foram incluídas no estudo, 18.176 no grupo de suplementação de cálcio e vitamina D e 18.106 no grupo placebo; o A idade média das participantes à época da alocação era de 62 anos; o Tempo médio de acompanhamento foi de 7 anos; o Foi apresentada a tabela pós-randomização. o <p>Desfechos de interesse para a análise de decisão</p> <ul style="list-style-type: none"> o Todas as fraturas incluídas foram verificadas por radiografia, imagem por ressonância magnética ou por relatório de cirurgia (operatório) de um centrally trained ou um médico-julgador cegado do próprio centro clínico. o Para o julgamento final das fraturas de fêmur, houve uma concordância de 94% entre “juízes” locais e os centrais. o A medida de DMO foi realizada em um subgrupo de 2.431 mulheres, conforme mencionada anteriormente, em 3 dos 40 centros clínicos participantes, utilizando DEXA. Foram avaliadas a DMO da coluna lombar (L2, L3 e L4), total do fêmur e do corpo total. Foram realizadas 3 medidas (na visita 3, 6 e 9, de acordo com o protocolo do estudo). 	<p>moduladores seletivos do receptor de estrógeno nas mulheres incluídas no estudo sobre mudanças na dieta.</p> <p>Exclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> o Os critérios de exclusão foram hipercalcemia, cálculo renal, uso de corticóides e uso de calcitriol (porque?).
--	---	--	---

Análise da tabela pós-randomização	Esquema de tratamento	Aspectos éticos	Tipo de análise
<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar a tabela pós-randomização, observando se foram apresentados os fatores prognósticos mais relevantes, quais sejam: função neuromuscular, função visual, DMO, idade, história de fratura prévia, uso de certos medicamentos (ansiolíticos, benzodiazepínicos), história materna de fratura de fêmur, entre outros. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Descrição das intervenções, posologia, tempo de tratamento. ○ Descrição detalhada das co-intervenções (exemplo, vitamina D e cálcio e outros medicamentos). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Controle externo. ○ Explicitou conflitos de interesse? ○ Explicitou as fontes de financiamento? ○ Explicitou se houve necessidade de interromper o estudo e o motivo para isso? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos estudados. ○ Intervalo de confiança; P valor; testes estatísticos. ○ Verificar se houve análise estatística por intenção de tratar. ○ Verificar se houve planejamento de análise de subgrupo. ○ Verificar se apresentou informações relacionadas ao poder estatístico do estudo.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Dos fatores prognósticos de interesse, a tabela apresentava: idade, grupo étnico, história familiar de fratura, histórico de fratura da participante, peso, índice de massa corporal, ingestão de cálcio e vitamina D, atividade física, exposição solar (irradiação por região) e número de quedas nos últimos 12 meses. ○ Não constavam informações sobre acuidade visual e auditiva. ○ A medida de DMO foi avaliada em um número limitado de participantes (1.230 do grupo de tratamento e 1.201 do grupo placebo). ○ Idade média de 62 anos; 84% da população era branca; no início do estudo 52% das participantes faziam uso de terapia de reposição hormonal e 1% faziam uso de outro antiosteoporótico (1 usando modulador seletivo do receptor de estrógeno, 366 bifosfonato e 33 calcitonina) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ As mulheres em cada um dos dois grupos foram aleatoriamente alocadas para receberem 1000 mg de cálcio e 400 UI de Vitamina D por dia, divididas em duas doses, na forma de comprimidos ou placebo com características idênticas aos comprimidos do grupo de intervenção. ○ As mulheres foram orientadas a tomar os comprimidos com alimento, para potencializar a sua absorção. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Não foi incluído no artigo informação sobre controle externo ao grupo de pesquisadores; ○ Alguns dos pesquisadores responsáveis pela publicação do artigo declararam trabalhar para diferentes indústrias, dentre elas: GlaxoSmithKline; Novartis; Schering-Plough; Pfizer; Lilly; Procter & Gamble; ○ O fornecimento do princípio ativo e placebo foi realizado pela GlaxoSmithKline; ○ Não foi mencionado nada sobre a necessidade de interromper o estudo; 	<ul style="list-style-type: none"> ○ A análise dos desfechos primários foi realizada por ITT (análise por intenção de tratar); ○ As comparações foram representadas por Hazard Ratios; intervalo de confiança nominal de 95%; modelo Cox proportional-hazards estratificado de acordo com idade, fratura anterior, e status de randomização nos estudos WHI Hormone Therapy e Dietary Modification trials (do grupo ativo da terapia hormonal ou placebo, intervenção dieta ou controle ou ambos) ○ O modelo foi estendido, considerando que os efeitos da suplementação de cálcio e vit D varia de acordo com os níveis na baseline dos fatores de risco. 15 características dos participantes foram examinadas para cada um dos quatro desfechos de fratura estudados ○ Análise de sensibilidade foi conduzida estimando a aderência total (estimado como probabilidade inversa da não-aderência) e comparando com 10 co-variantes relacionadas à aderência; ○ A não-aderência definida como o uso de menos de 80% do uso de medicamentos em estudo. Esta medida era detectada a partir da contagem de comprimidos restantes no frasco na visita de acompanhamento. ○ Mudanças na DMO durante o follow-up foram calculadas como diferenças médias percentuais. Regressão linear foi usada para comparar razões de mudança de DMO entre os grupos, depois ajustadas por centro clínico e raça ou grupo étnico.; ○ O estudo foi desenhado com um poder de 85% para detectar um efeito de 18% para fratura de fêmur, assumindo uma amostra de 35.000 mulheres e uma razão anual de fratura de fêmur no grupo placebo de 33,6:10.000 (fratura/pessoa-ano)

Resultados		Eventos adversos, limitações do estudo e observações
<p>Avaliar as perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mecanismos adotados para evitar perdas. o Percentual de perdas. o Número de participantes acompanhadas até o final do estudo. o Descrição do motivo das perdas. o Pacientes foram excluídos do estudo após a randomização? Por quê? o No caso de óbito, apresentou as causas. <p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> o Descrição detalhada da forma de acompanhamento. o Período de acompanhamento adequado para avaliação do desfecho? 	<p>Desfechos de interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> o Dados sobre a eficácia do antiosteoporótico na prevenção de fratura de fêmur (medida de risco, intervalo de confiança). o Taxas observadas de adesão e aderência ao tratamento. o Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. o Efeito das co-intervenções no desfecho primário, se for o caso. o Foi realizada análise de subgrupo? Quais as variáveis consideradas nestas análises? Alterou significativamente os resultados? Há relato se o número de participantes em cada subgrupo permite significância estatística? o Métodos para confirmação da fratura de fêmur osteoporótica. 	<ul style="list-style-type: none"> o Explicitou os eventos adversos mais frequentes e mais graves? o Taxa de eventos adversos observados com o uso do medicamento. o Avaliar implicações dos eventos adversos na segurança dos pacientes, adesão e aderência, etc. <p>Foram apresentadas informações referentes às dificuldades e limitações do estudo?</p>
<p>Perdas do estudo</p> <ul style="list-style-type: none"> o Ao final do estudo, em 2005, 4,3% dos pacientes haviam morrido e 2,7% foram perdidas ou foram desligadas no período de seguimento. o Do grupo de intervenção, 144 participantes foram perdidas no período de acompanhamento; 744 morreram e 352 foram retiradas do estudo. o Do grupo placebo, 152 participantes foram perdidas no período de acompanhamento; 807 morreram e 332 foram retiradas do estudo. <p>Tempo de acompanhamento</p> <ul style="list-style-type: none"> o A duração média de 	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Não houve diferença significativa no risco de FFO entre os grupos de tratamento e placebo (RR 0,88; IC 95%, 0,72-1,08).</u> As razões de fratura foram anualizadas para 10.000 pessoas-ano, sendo observado 14:10.000 fraturas de fêmur/pessoa-ano para o grupo de suplementação de cálcio e vit D e 16:10.000 fraturas de fêmur/pessoa-ano para o grupo placebo; o <u>Na análise de subgrupo observou-se um benefício de 29% (RR 0,71; IC 95%, 0,52-0,97) para os participantes que receberam suplementação de cálcio e que estavam incluídos no sub-grupo que aderiu ao tratamento (com 80% ou mais de ingestão do medicamento no período estudado);</u> o <u>No sub-grupo de mulheres com 60 anos ou mais, o RR foi de 0,79 (IC 95%, 0,64-0,98);</u> o 3890 mulheres usaram algum tipo de antiosteoporótico durante o período de seguimento (10,7% alendronato; 1,8% risedronato; 3,0% raloxifeno; 1,2% calcitonina). Neste subgrupo, o RR para fratura de fêmur foi de 0,87 (IC 95%, 0,69-1,09); o <u>Para as participantes que estavam concomitantemente participando do estudo de TRH, o RR para fratura de fêmur no grupo que recebeu suplementação de cálcio e vit D foi de 0,58 (IC 95%, 0,37-0,93) e para o grupo que recebeu placebo foi de 1,15 (IC 95%, 0,81-1,63); P=0,07 para a interação entre os estudos. Quando a análise incluiu tanto participantes do grupo de</u> 	<p>Eventos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> o Não houve diferença significativa de risco ou benefício entre os dois grupos quanto ao desenvolvimento de doença cardíaca ou câncer; o Problemas renais (cálculo renal) foram reportados em 449 mulheres do grupo que recebeu suplementação com cálcio e vit D e em 381 mulheres do grupo placebo (RR 1,17; 95% IC, 1,02-1,34), aparentemente não relacionado ao aumento na ingestão de cálcio; pequeno, mas estatisticamente significativa, aumento na proporção de mulheres com cálculo renal; o Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos sintomas gastrointestinais: 8,9% no grupo placebo e 10,9% no grupo de intervenção reportaram constipação moderada a severa, 19,5% e 20,4%, respectivamente, reportaram inchaço ou gases. o Não foram mencionadas implicações dos eventos adversos na aderência das participantes ao tratamento <p>Limitações e observações</p> <ul style="list-style-type: none"> o O estudo demonstrou uma diminuição de perda óssea, entretanto a redução de 12% no risco de fratura de fêmur não foi estatisticamente significativa. o A dose utilizada no estudo para a vitamina D (400 UI) foi inferior ao que atualmente é recomendado (600 UI ou +), pois utilizou a dose recomendada à época do início do estudo (1995)

<p>seguimento relatada foi de 7 anos.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Não há descrição da periodicidade e forma de acompanhamento. 	<p>intervenção no estudo TRH como as que faziam uso de hormonioterapia por conta própria, a interação entre cálcio com vitamina D e terapia hormonal não estava mais presente.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Na análise da DMO do fêmur, mulheres que receberam cálcio e vitamina D tiveram uma maior preservação da densidade mineral óssea que as participantes alocadas no grupo placebo. De acordo com modelo ajustado por centro e raça ou grupo étnico, as diferenças foram 0,59% (P<0,001) na visita anual 3, 0,86%(P<0,001) na visita anual 6 e 1,09% (P=0,01) na visita anual 9. Não foi observada diferença significativa para a medida de DMO da coluna e total do corpo. o Aderência: foi observada uma amplitude de aderência <u>entre 60 e 63% nos três primeiros anos de follow-up; no final do estudo</u>, restaram 76% dos participantes, e <u>59%</u> com uma aderência de 80% ou mais à medicação. o Assim, considerando uma aderência de 59%, o benefício seria de 29%, ou seja, 4 fraturas evitadas para cada 10.000 mulheres tratadas. 	<ul style="list-style-type: none"> o O estudo não teve poder para detectar um efeito pequeno, pois foi assumido em seu desenho um benefício de 18% e projetada uma razão de Fratura de fêmur de aproximadamente 34:10.000 pessoa-ano, ao passo que foram observadas apenas 16:10.000 (fratura/pessoa-ano); o Os autores apontam com possibilidade para a diminuição do poder do estudo: alto IMC da população, recrutamento de um número menor de participantes maiores de 70 anos que o projetado ou razão de fratura já diminuído pela alta ingestão pessoal de cálcio ou uso de terapia de reposição hormonal; o Os autores ainda apontam para a evidência de efeito positivo da suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres na pós-menopausa mais idosas.
--	--	---

